

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летрозол Nucleus 2,5 mg филмирани таблетки
Letrozol Nucleus 2,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg летрозол (letrozole).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 61,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, филмирани, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с диаметър приблизително 6,1 mm, с надпис L900 от едната страна и 2,5 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормонозависим инвазивен рак на гърдата в начален стадий.
- Удължена адювантна терапия на хормонозависим инвазивен рак на гърдата при жени в менопауза, които преди това са били на стандартна адювантна терапия с тамоксифен в продължение на 5 години.
- Лечение на първи избор при жени в менопауза с хормонозависим авансирал рак на гърдата.
- Авансирал рак на гърдата при жени в естествена или изкуствено индуцирана менопауза, след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са били лекувани с антиестрогени.
- Неоадювантна терапия при жени след менопауза с хормонозависим HER-2 отрицателен рак на гърдата, при които химиотерапията не е подходяща, а незабавна оперативна намеса не е показана.

Ефикасността на продукта не е установена при пациентки с хормононезависим рак на гърдата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20080264
Разрешение №	
BG/MA/MP -	69666 / 08-08-2025
Одобрение №	



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациентки в старческа възраст

Препоръчителната дозировка е 2,5 mg летрозол веднъж дневно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки в старческа възраст.

При пациентки с авансирал или метастатичен рак на гърдата, лечението с летрозол трябва да продължи до прогресия на тумора.

При адювантна и удължена адювантна терапия, лечението с Летрозол Nucleus трябва да продължи до 5 години или до настъпване на рецидив на тумора.

При адювантна терапия може да се обмисли схема за последващо лечение (летрозол в продължение на 2 години, последвано от тамоксифен в продължение на 3 години (вижте точки 4.4 и 5.1).

При неoadювантната терапия, лечението с Летрозол Nucleus трябва да продължи от 4 до 8 месеца за постигане на оптимално намаляване на тумора. Ако не се постигне адекватен отговор, лечението с Летрозол Nucleus трябва да бъде преустановено и да се назначи операция и/или да се обсъдят с пациентката други възможности за лечение.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на летрозол при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на летрозол при деца и юноши под 17 години не са установени. Наличните данни са ограничени и не могат да се правят препоръки относно дозировката.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на летрозол при пациентки с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс ≥ 10 ml/min. Няма достатъчно данни за случаи на бъбречна недостатъчност при креатининов клирънс под 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на летрозол при пациентки с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас A или B). Няма достатъчно данни за пациентки с тежко чернодробно увреждане. При пациентки с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) е необходимо внимателно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Летрозол Nucleus трябва да се приема перорално, със или без храна.

Пропуснатата доза трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Все пак, ако почти е настъпило време за следващата доза (в рамките на 2 или 3 часа), пропуснатата доза трябва да се прескочи, а пациентът трябва да се върне към редовната си схема на дозиране. Дозите не трябва да се удвояват защото при дневни дози, надвишаващи препоръчителната доза от 2,5 mg е наблюдавана свръхпропорционалност при системна експозиция (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Предменопаузален ендокринен статус
- Бременност (вж. точка 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациентки с неясен менопаузален статус, трябва да се направи изследване на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и/или да се определи нивото на естрадиол преди началото на лечението с Летрозол Nucleus. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да получават Летрозол Nucleus.

Бъбречно увреждане

Летрозол не е проучван при достатъчен брой пациентки с креатининов клирънс под 10 ml/min. Необходимо е внимателно да се прецени съотношението риск/полза преди приложението на Летрозол Nucleus.

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh степен C), стойностите на системна експозиция и крайният полуживот се увеличават почти 2 пъти в сравнение със здрави доброволци. Такива пациентки трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 5.2).

Ефект върху костите

Летрозол притежава мощно естроген-понижаващо действие. Жени с анамнестични данни за остеопороза и/или фрактури, или изложени на повишен риск от остеопороза, трябва да направят изследване на костната плътност чрез костна денситометрия, преди да се подложат на адювантна и удължена адювантна терапия, и състоянието им да се проследява за остеопороза преди и след лечение с летрозол. Лечение или профилактиката на остеопороза трябва да започне когато е необходимо и внимателно да се мониторира. При адювантна терапия може да се обмисли и схема на последващо лечение (летрозол в продължение на 2 години, последван от тамоксифен в продължение на 3 години) в зависимост от профила на безопасност на пациента (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Тендинит и руптура на сухожилията

Може да се развие тендинит и да настъпи руптура на сухожилията (редки). Трябва да се започне внимателно проследяване на пациентите и да се предприемат подходящи мерки за засегнатото сухожилие (напр. имобилизация) (вж. точка 4.8).

Други предупреждения

Необходимо е да се избягва едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други антиестрогени или съдържащи естроген терапии, тъй като тези вещества могат да намалят фармакологичното действие на летрозол (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лактоза

Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на летрозол отчасти се осъществява чрез CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин, който е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP450 ензими, не повлиява плазмените концентрации на летрозол. Ефектът на мощните CYP450 инхибитори не е известен.



До днес няма клиничен опит относно употребата на летрозол в комбинация с естрогени или други противоракови средства, с изключение на тамоксифен. Тамоксифен, други антиестрогени или естроген-съдържащи терапии могат да намалят фармакологичното действие на летрозол. Освен това има данни, че едновременното приложение на тамоксифен и летрозол значително понижава плазмените концентрации на летрозол. Необходимо е да се избягва едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други антиестрогени или естрогени.

In vitro, летрозол инхибира цитохром Р-450 изоензим 2А6 и в умерена степен 2С19, но клиничната значимост на това не е известна. Затова е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на летрозол с лекарствени продукти, чиято елиминация зависи главно от тези изоензими и чийто терапевтичен индекс е тесен (напр. фенитоин, клопидогрел).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал

Летрозол Nucleus трябва да се прилага само при жени с ясно установен постменопаузален статус (вж. точка 4.4). Тъй като има съобщения за жени, които са си възвърнали функционирането на яйчниците по време на лечението с летрозол въпреки ясения постменопаузален статус в началото на терапията, лекарят трябва да обсъди с пациентката адекватни контрацептивни мерки при необходимост.

Бременност

Въз основа на опита при хора, където се наблюдават изолирани случаи на родови дефекти (лабиална фузия, двусмислени гениталии). Летрозол може да причини вродени малформации, ако се прилага по време на бременност. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на Летрозол Nucleus е противопоказана по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали летрозол и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Употребата на Летрозол Nucleus е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Фармакологичното действие на летрозол се изразява в намаляване продукцията на естрогени посредством инхибиране на ароматазата. При жени в пременопауза, инхибирането на естрогеновия синтез води до обратно повишаване на нивата на гонадотропините (LH, FSH). Повишените нива на FSH на свой ред стимулират фоликуларния растеж и могат да предизвикат овулация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

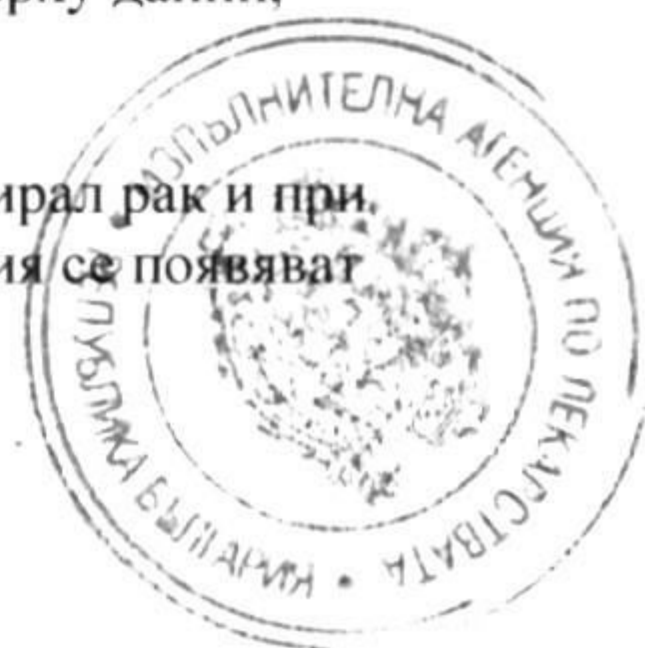
Летрозол Nucleus има незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като при употреба на летрозол се наблюдават умора и замаяване, а в по-редки случаи и сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Честотата на нежеланите реакции при употреба на летрозол се основава главно върху данни, събрани от клинични изпитвания.

При приблизително една трета от пациентките, лекувани с летрозол при метастазирал рак и при около 80% от пациентките на адювантна терапия и на удължена адювантна терапия се появяват



нежелани лекарствени реакции. Повечето нежелани реакции настъпват през първите няколко седмици от лечението.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания са горещи вълни, хиперхолестеролемия, артралгия, умора, повишено потене и гадене.

Допълнителните значими нежелани реакции, които могат да настъпят при употреба на летрозол, са: скелетни събития като остеопороза и/или костни фрактури и сърдечносъдови събития (включително мозъчносъдови и тромбоемболични събития). Честотата на тези нежелани реакции по категории е описана в таблица 1.

Списък на нежеланите реакции под формата на таблица

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при употребата на летрозол се основава главно на данни, събрани от клинични изпитвания.

Следните нежелани лекарствени реакции, описани в Таблица 1, са докладвани от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит при употребата на летрозол:

Таблица 1

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва от най-честите, съгласно следната конвенция: много чести (≥ 10); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Нечести: Инфекции на пикочните пътища

Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени образувания (включително кисти и полипи)

Нечести: Туморни болки¹

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хиперхолестеролемия

Чести: Намален апетит, повишен апетит

Психични нарушения

Чести: Депресия

Нечести: Тревожност (включително нервност), раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяност

Нечести: Сънливост, безсъние, нарушение на паметта, дизестезия (включително парестезия, хипоестезия), дисгеузия, мозъчносъдов инцидент, синдром на карпалния канал

Нарушения на очите

Нечести: Катаракта, очно дразнене, замъглено зрение

Сърдечни нарушения

Чести: Палпитации¹



Нечести: Тахикардия, исхемични сърдечни инциденти (включително нововъзникнала или влошена стенокардия, стенокардия, която изисква оперативна намеса, инфаркт на миокарда и миокардна исхемия)

Съдови нарушения

Много чести: Горещи вълни
Чести: Хипертония
Нечести: Тромбофлебит (включително тромбофлебит на дълбоките и повърхностните вени)
Редки: Белодробна емболия, артериална тромбоза, мозъчен инсулт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, диспепсия¹, запек, коремна болка, диария, повръщане
Нечести: Сухота в устата, стоматит¹

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Повишени нива на чернодробните ензими, хипербилирубинемия, жълтеница
С неизвестна честота: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Хиперхидроза
Чести: Алоpecia, обрив (включително еритематозен, макулопапулозен, псориазиформен и везикуларен), суха кожа
Нечести: Сърбеж, уртикария
С неизвестна честота: Ангиоедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: Артралгия
Чести: Миалгия, болки в костите¹, остеопороза, костни фрактури, артрит
Нечести: Тендинит
Редки: Руптура на сухожилията
С неизвестна честота: Триггер пръст

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Полакиурия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Чести: Вагинална хеморагия
Нечести: Вагинално течение, вулвовагинална сухота, болки в гърдите

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Умора (включително и астения, неразположение)
Чести: Периферен оток, болка в гърдите
Нечести: Генерализиран оток, сухота на лигавицата, жажда, пирексия

Изследвания

Чести: Повишаване на телесното тегло
Нечести: Намаляване на телесното тегло

¹ Нежелани лекарствени реакции, съобщавани само при метастази



Някои нежелани реакции се съобщават с различна честота при адювантната терапия. В следните таблици е предоставена информацията относно значителните разлики между монотерапията с летрозол и с тамоксифен и терапията с летрозол с последващо лечение с тамоксифен:

Таблица 2 Адювантна монотерапия с летрозол в сравнение с монотерапия с тамоксифен – нежелани реакции със значителни разлики

	Летрозол, честота на нежеланото събитие		Тамоксифен, честота на нежеланото събитие	
	N=2448		N=2447	
	По време на лечение (Медиана 5 години)	По всяко време след рандомизация (Медиана 8 години)	По време на лечение (Медиана 5 години)	По всяко време след рандомизация (Медиана 8 години)
Костни фрактури	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Остеопороза	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Тромбоемболични събития	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Миокарден инфаркт	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Хиперплазия на ендометриума/рак на ендометриума	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Забележка: "По време на лечение" включва 30 дни след последната доза. "По всяко време" включва проследяващ период след завършване или прекратяване на проучваното лечение. Разликите се базират на коефициента на риск и 95% доверителни интервали.				

Таблица 3 Последващо лечение в сравнение с монотерапия с летрозол – нежелани събития със значителни разлики

	Летрозол като монотерапия	Летрозол->Тамоксифен	Тамоксифен->Летрозол
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 години	2 години -> 3 години	2 години -> 3 години
Костни фрактури	10,0%	7,7%*	9,7%
Пролиферативни нарушения на ендометриума	0,7%	3,4%**	1,7%**
Хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горещи вълни	37,6%	41,7%**	43,9%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Сигнификантно по-малко, отколкото при монотерапия с летрозол			
** Сигнификантно повече, отколкото при монотерапия с летрозол			
Забележка: Периодът за съобщаване обхваща времето на лечението или 30 дни след спиране на			

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни нежелани реакции

При адювантна терапия, освен представените в Таблица 2 данни, са докладвани и следните нежелани събития за летрозол и тамоксифен, съответно (при средна продължителност на лечението 60 месеца плюс 30 дни): стенокардия, която изисква оперативна намеса (1,0% спрямо



1,0%); сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0,6%); хипертония (5,6% спрямо 5,7%); мозъчносъдов инцидент/преходна исхемична атака (2,1% спрямо 1,9%).

При удължена адювантна терапия са докладвани – за летрозол (средна продължителност на лечението 5 години) и плацебо (средна продължителност на терапията 3 години), съответно: стенокардия, която изисква оперативна намеса (0,8% спрямо 0,6%); нововъзникнала или влошена стенокардия (1,4% спрямо 1,0%); тромбоемболично събитие* (0,9% спрямо 0,3%); инсулт/преходна исхемична атака* (1,5% спрямо 0,8%).

Нежеланите събития, отбелязани със *, са със статистически значима разлика в двете групи на лечение.

Скелетни нежелани реакции

За данни за безопасност във връзка със скелетната система при адювантна терапия, виж Таблица 2.

При удължена адювантна терапия, значително по-голям брой пациенти, лекувани с летрозол, са имали костни фрактури или остеопороза (костни фрактури 10,4% и остеопороза 12,2%) отколкото пациентите в групата на плацебо (5,8% и 6,4% съответни). Средната продължителност на лечението е била 5 години за летрозол в сравнение с 3 години за плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има изолирани съобщения за случаи на предозиране с летрозол.

Не е известно специфично лечение на предозирането: лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия. Хормонални антагонисти и свързани вещества: ароматазен инхибитор. АТС код: L02B G04.

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медиращата растежа стимулация е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жените след настъпването на менопауза, естрогени се произвеждат главно под действието на ензима ароматаза, който трансформира надбъбречните андрогени – предимно андростендион и тестостерон, в естрон и естрадиол. Следователно, потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Летрозол е нестероиден инхибитор на ароматазата. Той инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния цитохром P450 изоензим, което води до намаляване биосинтезата на естроген във всички тъкани, в които присъства.



При здрави пациентки в менопауза, единични дози от 0,1 mg; 0,5 mg и 2,5 mg летрозол потискат нивата на естрон и естрадиол в серума съответно със 75%-78% и 78% спрямо изходните стойности. Максималното понижаване се постига в рамките на 48-78 часа.

При менопаузални пациентки с напреднал рак на гърдата, дневните дози от 0,1 mg до 5 mg понижават плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат със 75-95% от изходните стойности при всички лекувани пациентки. При дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под границите за откриване, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациентки по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава увреждане на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При постменопаузални пациентки, лекувани с дневна доза летрозол от 0,1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренокортикотропния хормон (АСТН) или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране е аденокортикотропен хормон, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0,1 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg и 5 mg не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Следователно не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени промени в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здравите пациентки с настъпила менопауза след приемане на единични дози от 0,1 mg; 0,5 mg и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентките в менопауза след приемане на дневни дози от 0,1 mg до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на LH и FSH не се повлияват от летрозол при пациентките, нито пък функцията на щитовидната жлеза, отчетена чрез тестове за TSH, T4 и T3.

Адювантна терапия

Проучване BIG 1-98

BIG 1-98 е мултицентрово, двойно-сляпо проучване, при което са били рандомизирани над 8 000 постменопаузални жени с опериран рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий, в една от следните групи:

А. Тамоксифен за 5 години; Б. Летрозол за 5 години; В. Тамоксифен за 2 години, след което летрозол 3 години; Г. Летрозол за 2 години, след което тамоксифен 3 години.

Първичният критерий на изпитването е свободната от заболяване преживяемост (DFS); вторичните критерии за безопасност са времето до отдалечени метастази (TDM), отдалечена свободна от заболяване преживяемост (DDFS), обща преживяемост (OS), системна свободна от заболяване преживяемост (SDFS), развиване на инвазивен контралатерален рак на гърдата и време до рецидив на рак на гърдата..

Резултати за ефикасност при средна продължителност на проследяването 26 и 60 месеца
Данните в Таблица 4 отразяват резултатите от Първичния основен анализ въз основа на данните от групите на монотерапия (А и Б) и от двете сменящи се групи (В и Г) при средна продължителност на лечението 24 месеца и средна продължителност на проследяването 26 месеца, и при средна продължителност на лечението 32 месеца и средна продължителност на проследяването 60 месеца.

5-годишните стойности за преживяемост свободна от заболяване са 84% за летрозол и 81,4% за тамоксифен.



Таблица 4: Първичен основен анализ: Свободна от заболяване и обща преживяемост при средна продължителност на проследяване 26 месеца и при средна продължителност на проследяване 60 месеца (ITT популация /с намерение за лечение/)

Първичен основен анализ на проучването						
	Средно проследяване от 26 месеца			Средно проследяване от 60 месеца		
	Летрозол N = 4 003	Тамоксифен N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P	Летрозол N = 4 003	Тамоксифен N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P
Преживяемост без заболяване (първична крайна точка) – събития (дефиниция по протокол ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Обща преживяемост (вторична крайна точка)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Брой смъртни случаи						

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Log rank тест, стратификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

² Преживяемост без заболяване - събития: локорегионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, вторична (не на гърдата) първична малигнизация, смърт поради друга причина без предшестваща неоплазма.

Резултати от средна продължителност на проследяването 96 месеца (само групите на монотерапия)

Анализът на групите на монотерапия с дългосрочно осъвременяване на ефикасността от монотерапията с летрозол в сравнение с монотерапия с тамоксифен (средна продължителност на адювантната терапия 5 години), е представен в Таблица 5.

Таблица 5 Анализ на рамената на монотерапия: Преживяемост без заболяване и обща преживяемост при средно проследяване 96 месеца (ITT популация)

	Летрозол N=2 463	Тамоксифен N = 2 459	Коефициент на риск ¹ (95 % CI)	P стойност
Преживяемост без заболяване - събития(първична) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Време до появата на далечни метастази (вторична)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Обща преживяемост (вторична) - смъртни случаи	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Цензуриран анализ на DFS ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Цензуриран анализ на OS ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Log rank тест, стратификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

² Преживяемост без заболяване (DFS) - събития: локорегионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, вторична (не на гърдата) първична малигнизация, смърт поради друга причина без предшестваща неоплазма.

³ Наблюдения в рамото на тамоксифен, цензурирани към датата на селективно преминаване на летрозол



Анализ на секвенциалната терапия (STA)

Анализът на секвенциалната терапия се отнася до втория основен въпрос на проучване BIG 1-98, т.е. дали последователното лечение с тамоксифен и летрозол е по-добро от монотерапията. При последователното лечение не са наблюдавани значими различия по отношение на DFS, OS, SDFS или DDFS в сравнение с монотерапията (таблица 6).

Таблица 6 Анализ на секвенциалната терапия по отношение на преживяемост без заболяване при лечение с летрозол като първоначално ендокринно средство (STA популация със смяна на лечението)

	N	Брой събития ¹	Коефициент на риск ²	(97,5 % доверителен интервал)	Сох модел р-стойност
[Летрозол →] Тамоксифен	1 460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Летрозол	1 464	249			

¹ дефиниция по протокол, включително втора първична малигнизация, която не е на гърдата, след смяната на терапията/ след две година

² Коригиран чрез прилагане на химиотерапия

Не са отбелязани значими разлики в DFS, OS, SDFS DDFS в анализа на последователните лечения (STA) от рандомизация при сравнения по двойки (Таблица 7).

Таблица 7 Анализи на секвенциалната терапия от рандомизацията (STA-R) на свободна от заболяване преживяемост (ITT STA-R популация)

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1 540	1 546
Брой пациенти с DFS-събитие (дефиниция по протокол)	330	319
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен ²
Брой пациенти	1 540	1 548
Брой пациенти с DFS-събитие (дефиниция по протокол)	330	353
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	
¹ Коригиран чрез прилагане на химиотерапия (да/не)		
² 624 (40 %) пациенти, селективно преминали на летрозол след разслепяване на рамото с тамоксифен през 2005 г.		

Проучване D2407

Проучване D2407 е открито, рандомизирано, многоцентрово проучване за безопасност след разрешаване на продукта за употреба, което има за цел да сравни ефектите от адювантна терапия с летрозол и тамоксифен върху костната минерална плътност (BMD) и липидните профили в серума. Общо 262 пациенти са били разпределени да получават или летрозол в продължение на 5 години или тамоксифен за 2 години, последван от летрозол за 3 години.

След 24 месеца се наблюдава статистически значима разлика по отношение на първичния критерий; костната минерална плътност на лумбалните гръбначни прешлени (L2-L4) показва средно намаление от 4,1% за летрозол в сравнение със средно увеличение 0,3% за тамоксифен.

Не са отбелязани случаи на остеопороза при пациенти с нормални изходни стойности на костна плътност през двете години на лечение и само 1 пациент с остеопения преди лечението (Т скор -1,9) е развил остеопороза по време на лечението (оценката е направена централизирано).



Резултатите за костна плътност на целия таз са сходни с тези за лумбалните прешлени стълб, но не са толкова изявиени.

Не се наблюдава значима разлика между лечението по отношение броя на фрактурите – 15% в рамото на летрозол, 17% в рамото на тамоксифен.

Средните нива на общ холестерол в рамото на тамоксифен отбелязват понижени с 16% след 6 месеца, в сравнение с изходните стойности и това понижени е било постоянно при последващите визити в продължение на 24 месеца. В рамото на летрозол нивата на общ холестерол са били сравнително стабилни в течение на времето, като по всяко време се отбелязва статистически значима разлика в полза на тамоксифен.

Удължена адювантна терапия (MA-17)

В едно многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проведено при над 5 100 постменопаузални пациентки с рецептор-позитивен или неизяснен първичен рак на гърдата, пациентките, след приключване на адювантната терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години), са били разпределени на случаен принцип на летрозол или плацебо за 5 години.

Първичният критерий е бил свободна от заболяване преживяемост, определена като интервал между рандомизацията и най-ранната поява на локо-регионален рецидив, отдалечени метастази или контралатерален рак на гърдата.

Първичният планиран междинен анализ, извършен при проследяване средно около 28 месеца (25% от пациентките са проследявани най-малко 38 месеца) показва, че летрозол намалява риска от рецидив на рака на гърдата с 42% в сравнение с плацебо (рисково съотношение 0,58; 95% CI 0,45;0,76 ; P=0,00003). Резултати в полза на летрозол се наблюдават независимо от нодалния статус. Не е отбелязана значима разлика по отношение на общата преживяемост: (летрозол 51 смъртни случаи; плацебо 62; рисково съотношение 0,82; 95% CI 0,56.;1,19).

След първия междинен анализ изпитването става незаслепено и продължава като открито, а на пациентките в групата на плацебо и било разрешено да преминат на летрозол за 5 години. Над 60% от подходящите за участие пациентки (свободни от заболяване при незаслепяване) са изявили желание да преминат на летрозол. Окончателният анализ включва 1 551 жени, които са преминали от плацебо на летрозол за средно 31 месеца (диапазон от 12 до 106 месеца) след приключване на терапията с тамоксифен. Средната продължителност на лечението с летрозол след смяната на лечението е била 40 месеца.

Крайният анализ, проведен при средно проследяване от 62 месеца потвърждава значително намаление на риска от рецидив на рак на гърдата при летрозол.

Таблица 8 Преживяемост без заболяване и обща преживяемост (модифицирана ITT популация)

	Средно проследяване 28 месеца			Средно проследяване 62 месеца		
	Летрозол N = 2 582	Плацебо N = 2 586	HR (95 % CI) ² P value	Летрозол N = 2 582	Плацебо N = 2 586	HR (95 % CI) ² P value
Преживяемост без заболяване³						
Събития	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63; 0,89)
4-годишна DFS	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	



Преживяемост без заболяване³, включително смърт поради друга причина						
Събития	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
5-годишна DFS	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Далечни метастази						
Събития	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Обща преживяемост						
Смъртни случаи	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Смъртни случаи ⁴	- -	- -	- -	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал						
^{1.} Когато проучването е разслепено през 2003 г, 1 551 пациенти, рандомизирани в плацебо рамото (60 % от тези, при които може да се смени терапията, т.е. такива, които са без заболяване) преминават към лечение с летрозол при средно 31 месеца след рандомизацията. Настоящият анализ игнорира селективната смяна на терапията. ^{2.} Стратификация по рецепторен статус, нодален статус и наличие на предхождаща адювантна химиотерапия. ^{3.} Дефиниция по протокол за събития, свързани с преживяемост без заболяване: локорегионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата. ^{4.} Експлоративен анализ, цензуриращ времето на проследяване към датата на смяна на терапията (ако има такава) в плацебо рамото. ^{5.} Средно проследяване 62 месеца. ^{6.} Средно проследяване до смяната на терапията (ако има такава) 37 месеца.						

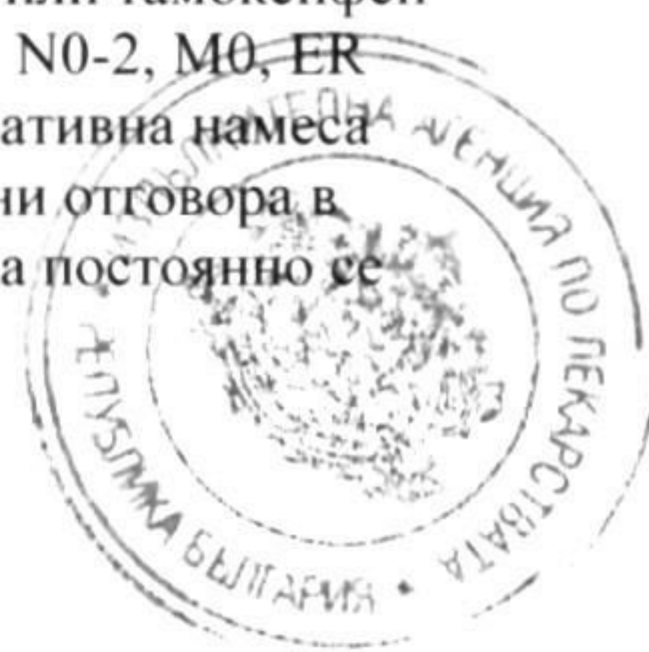
При подизпитване MA-17 на костната минерална плътност, при което пациентките са получавали едновременно и калций и витамин D, е наблюдавано по-изразено понижение на костната минерална плътност в сравнение с изходните стойности в групата на летрозол отколкото в групата на плацебо. Единствената статистически значима разлика е настъпила след 2 години в костната минерална плътност на бедрената кост (средно намаление 3,8% в сравнение със средно намаление 2,0% в групата на плацебо).

Подизпитване MA-17 за липиден профил не показва значителни разлики между летрозол и плацебо по отношение на общия холестерол или липидните фракции.

Осъвремененото подизпитване на качество на живота не показва значителни разлики между лечението по отношение на общите физически и психически показатели или в областите по скала SF-36. По скалата MENQOL значително повече жени в групата на летрозол отколкото в тази на плацебо са били притеснявани (обикновено през първата година от лечението) от симптоми, свързани с лишаване от естрогени – горещи вълни и суха вагина. Повечето пациентки и в двете групи на лечение са изпитвали болки в мускулите, със статистическа разлика в полза на плацебо.

Неoadювантно лечение

Едно двойно слъпо изпитване (PO24) е било проведено при 337 постменопаузални пациентки с рак на гърдата, разпределени на случаен принцип на летрозол 2,5 mg за 4 месеца или тамоксифен за 4 месеца. Преди лечението всички пациентки са имали тумор в стадий T2-T4c, N0-2, M0, ER и/или PgR позитивен, но нито една от пациентките не е била подходяща за оперативна намеса със запазване на гърдата. На базата на клинична оценка е имало 55% терапевтични отговора в групата на летрозол спрямо 36% в групата на тамоксифен (P<0,001). Тази находка постоянно се



потвърждава с изследване с ултразвук (летрозол 35% спрямо тамоксифен 25%, $P=0,04$) и мамография (летрозол 34% спрямо тамоксифен 16%, $P<0,001$). Общо 45% от пациентките в групата на летрозол спрямо 35% в групата на тамоксифен ($P=0,02$) са били подложени на терапия със запазване на гърдата). През 4-месечния предоперативен период на лечение, 12% от пациентките лекувани с летрозол и 17% от пациентките лекувани с тамоксифен при клинична оценка са показали прогресия на заболяването.

Лечение на първи избор

Едно контролирано, двойно-сляпо проучване, сравнява летрозол 2,5 mg с тамоксифен 20 mg като терапия на първа линия на постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата. При 907 жени, летрозол е имал преимущества пред тамоксифен, по отношение времето до прогресия (първичен критерий) и общия терапевтичен отговор, времето до неуспех на лечението и клинична полза.

Резултатите са обобщени в Таблица 9.

Таблица 9 Резултати при междинно проследяване 32 месеца

Променлива	Статистически параметри	Летрозол N = 453	Тамоксифен N = 454
Време до прогресия	Медиана	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI за медианата)	(8,9; 11,6 месеца)	(5,4; 6,3 месеца)
	Коефициент на риск (HR)		0,72
	(95% CI за HR)		(0,62; 0,83)
Честота на обективен отговор (ORR)	<i>P</i>		<0,0001
	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI за честотата)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Съотношение на шансовете		1,78
	(95 % CI за odds ratio)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Времето до прогресия е било значително по-дълго, а терапевтичният отговор значително по-висок за летрозол независимо дали е прилагана адювантна анти-естроген терапия. Времето до прогресия е било значително по-дълго за летрозол, независимо от доминиращото място на заболяването. Средното време до прогресия е било почти двойно по-дълго за летрозол при пациентки с нарушения само в меките тъкани (средно 12,1 месеца за летрозол, 6,4 месеца за тамоксифен) и при пациентки с висцерални метастази (средно 8,3 месеца за летрозол, 4,6 месеца за тамоксифен).

Дизайнът на проучването дава възможност на пациентките при прогресия да преминат на друга терапия или да отпаднат от изпитването. Около 50% от пациентките са преминали в противоположната група на лечение и преминаването е било завършено за 36 месеца. Средното време на промяна в лечението е 17 месеца (летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (тамоксифен към летрозол).

Използването на летрозол в терапия на първа линия на авансирал рак на млечната жлеза е довело до средна обща преживяемост от 34 месеца, сравнена с 30 месеца за тамоксифен (логранк тест $P=0,53$, не е значително). Отсъствието на преимущество за летрозол по отношение на общата преживяемост може да се обясни с кръстосания характер на проучването.

Лечение на втори избор

Две контролирани клинични изпитвания сравняват две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и аминоксифен, съответно, при постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата, лекувани с анти-естрогени.



Времето до прогресия не е значително по-различно между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,07$). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозол 2,5 mg, в сравнение с мегестрол ацетат по отношение на общия терапевтичен отговор на тумора (24% спрямо 16%, $P=0,04$) и до времето на терапевтичен неуспех ($P=0,04$). Общата преживяемост не показва значителна разлика между групите ($P=0,2$).

Във второто проучване, терапевтичният отговор не се различава значително между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg е със статистически предимства пред аминоклутетимид по отношение на времето до прогресия ($P=0,008$), времето до терапевтичен неуспех ($P=0,003$) и обща преживяемост ($P=0,002$).

Рак на гърдата при мъже

Употребата на летрозол при мъже с рак на гърдата не е проучвана.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в храносмилателния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Приемът на храна леко намалява абсорбцията (средно t_{max} 1 час на гладно спрямо 2 часа след ядене; и средно C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/l на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ nmol/l след ядене), но степента на абсорбция (AUC) не се променя. Слабият ефект върху абсорбцията не е от клинично значение и затова летрозол може да се приема без оглед на храненето.

Разпределение

Летрозол се свързва с плазмените протеини в около 60%, главно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg ^{14}C - белязан летрозол, около 82% от радиоактивността в плазмата остава като непроменено съединение. Ето защо, системната експозиция на метаболити е ниска. Летрозол бързо и изцяло се разпределя в тъканите. Неговият обем на разпределение в равновесно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Биотрансформация

Метаболитният клирънс до фармакологически неактивен карбинол метаболит е основният път за елиминиране на летрозол ($CL_m=2,1$ l/h), но е сравнително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). Цитохром P450 изоензими 3A4 и 2A6 могат да преобразуват летрозол в този метаболит. Образуването на незначителни неидентифицирани метаболити и директната бъбречна и фекална екскреция играят незначителна роля в общата елиминация на летрозол. 2 седмици след прилагане на 2,5 mg ^{14}C -белязан летрозол при здрави доброволци – жени в менопауза, $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността се открива в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ във фекалиите. Най-малко 75% от радиоактивността, открита в урината до 216 час ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата) се приписва на глюкуронида на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения летрозол.

Елиминиране

Привидният терминален елиминационен полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагането на доза от 2,5 mg на ден, равновесни състояния се достигат в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в равновесно състояние са около 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след единична доза от 2,5 mg, а те са 1,5 до 2 пъти по-високи от стойностите в равновесно състояние, предвидени въз основа на концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол, при прилагане на дневна доза от 2,5 mg. Тъй като нивата в равновесно състояние се поддържат дълго време, можем да заключим, че няма продължително кумулиране на летрозол.



Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на летрозол е пропорционална на дозата след прилагане на единични перорални дози до 10 mg (в дози от 0,01 до 30 mg) и след дневни дози до 1,0 mg (дозов диапазон: 0,1 до 5 mg). След еднократна перорална доза от 30 mg е наблюдавано леко свръхпропорционално на дозата увеличение на нивото на AUC. Свръхпропорционалността на дозата вероятно е вследствие на насищане на метаболитните процеси на елиминиране. Стационарни концентрации се достигат след 1 до 2 месеца при всички изследвани схеми на дозиране (0,1-5,0 mg дневно).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Възрастта не оказва ефект върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

В едно проучване с участието на 19 доброволци с различна степен на бъбречно увреждане (24-часов креатининов клирънс 9-116 ml/min), не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозол след единична доза от 2,5 mg. В допълнение към горното проучване, оценяващо влиянието на бъбречното увреждане върху летрозол е проведен анализ на ковариациите на данните от две основни проучвания (Проучване AR/BC2 и Проучване AR/BC3). Определеният креатининов клирънс (CL_{cr}) [диапазон: 19-187 ml/min в проучване AR/BC2; диапазон: 10-180 ml/min в проучване AR/BC3], показва, че няма статистически значима връзка между плазмените концентрации на летрозол в стационарно състояние (C_{min}). Нещо повече, данни от проучване AR/BC2 и проучване AR/BC3 при терапия от втора линия на метастатичен рак на гърдата показват, че няма данни за неблагоприятно въздействие на летрозол върху CL_{cr} или данни за увреждане на бъбречната функция. Ето защо, при пациенти с бъбречно увреждане (CL_{cr} ≥ 10 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (CL_{cr} < 10 ml/min) информацията е ограничена.

Чернодробно увреждане

В подобно проучване с участието на индивиди с различна степен на чернодробно увреждане, средните стойности на AUC при доброволци с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са 37% по-високи, отколкото при нормални индивиди, но все пак в рамките на стойностите, измерени при индивиди без увреждане на чернодробната функция. В едно проучване, което сравнява фармакокинетиката на летрозол след единична перорална доза, приложена на 8 мъже доброволци с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) с тази при здрави доброволци (N=8), AUC и t_{1/2} се увеличават с 95 и 187% съответно. По тази причина, летрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане и след преценка на съотношението полза/риск при всеки пациент.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проведени предклинични проучвания за безопасност със стандартни животински видове, не са установени данни за системна или органна токсичност.

Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи при експозиция от 2 000 mg/kg. При кучета, летрозол предизвиква признаци на умерена токсичност при 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност с многократни дози, проведени с плъхове и кучета за период до 12 месеца, основните резултати могат да се обяснят с фармакологичното действие на лекарственото вещество. И при двата вида нивото на ефекта без нежелани реакции е 0,3 mg/kg.

Пероралното приложение на летрозол при женски плъхове води до намалено чифтосване и бременност и увеличаване на преимплантационните загуби.

Изпитванията *in vitro* и *in vivo* за мутагенния потенциал на летрозол не показват генотоксичност.



В едно 104-седмично проучване при плъхове за карциногенност, при мъжките плъхове не са намерени свързани с лечението тумори. При женските плъхове е установена намалена честота на доброкачествени и злокачествени тумори на млечната жлеза при всички дози летрозол.

В 104-седмично проучване за канцерогенност, проведено върху мишки, не са наблюдавани тумори, свързани с лечението при мишки от мъжки пол. При мишки от женски пол обикновено се наблюдава свързана с дозата увеличена честота на доброкачествени овариални гранулозни тека-клетъчни тумори при всички тествани дози летрозол. Счита се, че тези тумори са свързани с фармакологичното инхибиране на синтеза на естроген и могат да се дължат на повишен LH вследствие на намален циркулиращ естроген.

Летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен при перорално приложение при бременни плъхове в клинично значими дози. При плъхове с жив плод се наблюдава увеличение на случаите на малформации на плода, включително закръглена глава и фузия на цервикални прешлени. При зайци, обаче, не се наблюдава увеличение на случаите на малформации на плода. Не е известно дали това се дължи индиректно на фармакологичните свойства на лекарството (инхибиране на биосинтезата на естрогена) или на директното действие на самия летрозол (вж. точки 4.3 и 4.6).

Предклиничните данни от изпитвания с животни се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие, което единствено има отношение към безопасността при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Прежелатинизирано царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат (E572)

Колоиден силициев диоксид (E551)

Филмово покритие

Макрогол (PEG 8000)

Талк (E553b)

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери PVC/Al.

Опаковки: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки в картонена кутия.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20080264

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

Дата на първо разрешаване: 04.12.2008 г.
Дата на последно подновяване: 24.10.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

