

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лортанда 2,5 mg филмирани таблетки
Lortanda 2.5 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Разр. №	20130001
Разрешение №	BG/MA/MB-49357
	21-01-2020
Датум на издаване №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известен ефект

Всяка филмирана таблетка съдържа 61,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 6 mm, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Разширена (удължена) адювантна терапия на хормоно-зависим ранен рак на гърдата при жени в менопаузата, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия от 5 години.
- Терапия на първи избор при жени в менопаузата с хормоно-зависим авансирал рак на гърдата.
- Лечение на авансирал рак на гърдата при жени в естествена или изкуствено индуцирана менопауза, които преди това са били лекувани с антиестрогени.
- Нео-адювантно лечение на жени в постменопауза с позитивни хормонални рецептори, HER-2 отрицателен рак на гърдата, където химиотерапия не е подходяща и незабавна хирургическа намеса не е показана.

Ефективността не е установена при пациенти с хормоно-независим карцином на млечната жлеза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациентки в старческа възраст

Препоръчаната дозировка е 2,5 mg Лортанда един път дневно. Не се налага промяна на дозата при жени в старческа възраст.

При пациентки с напреднал или метастазирал рак на гърдата, лечението с Лортанда трябва да продължи до очевидна прогресия на тумора.

При адювантна терапия и разширена адювантна терапия лечението с Лортанда трябва да продължи до 5 години или до настъпване на рецидив на тумора, в зависимост от това кое е първо.



При адювантно лечение може да се обмисли секвенциална схема на лечение (летрозол 2 години последвано от тамоксифен 3 години) (вж. точки 4.4 и 5.1).

При неoadювантно лечение, лечението с Лортанда може да продължи от 4 до 8 месеца, за да се постигне оптимално намаляване на тумора. Ако отговорът не е достатъчен, лечението с Лортанда трябва да се прекрати и да се обсъди планова операция и / или други възможности за лечение с пациента.

Педиатрична популация

Лортанда не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на летрозол при деца и юноши на възраст до 17 години не са установени. Налични са ограничени данни и не могат да се направят препоръки за дозировката.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата на Лортанда при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh A или B). Няма достатъчно налични данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Пациентите с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh C) изискват внимателно наблюдение (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Лортанда трябва да се приема през устата и може да се приема със или без храна.

Пропуснатата доза трябва да се приема веднага след като пациентът се сети. Въпреки това, ако е почти време за следващата доза (в рамките на 2 или 3 часа), пропуснатата доза трябва да се пропусне, а пациентът трябва да се върне към редовната си схема на дозиране. Дозите не трябва да се удвояват, защото при дневни дози надвишаващи препоръчаната дневна доза от 2,5 mg препоръчаната доза, се наблюдава непропорционалност в системната експозиция (виж 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 (виж точки 4.6)
- Кърмене (виж точки 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациентки, при които постменопаузалния статус е неясен, трябва да се изследват нивата на лутеинизиращия хормон (LH), фоликуло-стимулиращия хормон (FSH) и/или на стойностите на естрадиола преди началото на терапията с Лортанда. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да получават Лортанда.

Бъбречна недостатъчност

Летрозол не е бил проучван при достатъчен брой пациентки с креатининов клирънс ≥ 10 ml/min. При такива пациентки трябва внимателно да се прецени потенциалният риск/полза преди да се пристъпи към лечение с Лортанда.



Чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежко чернодробно заболяване (степен С по Child-Pugh), стойностите на системната експозиция и крайният полуживот са приблизително двойно по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Такива пациентки трябва да са под внимателно наблюдение (вж. точка 5.2).

Кости

Летрозол е мощен естроген-понижаващ агент. Жените с анамнеза за остеопороза и / или фрактури, както и тези, които са с повишен риск от развитие на остеопороза, трябва да бъдат изследвани за костна плътност посредством костна денситометрия преди да бъдат включени на адювантна терапия и да бъдат проследявани за остеопороза по време на и след приключване на лечението с летрозол. Ако е необходимо, трябва да бъде започнато лечение или профилактика на остеопорозата и внимателно да бъде проследявана. При адювантно лечение, определянето на секвенциална схема на лечение (летрозол 2 години, последвани от тамоксифен 3 години) също трябва да се обсъди в зависимост от профильт на безопасност за 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

Едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други анти-естрогени или естроген-съдържащи терапии трябва да се избягва, тъй като тези вещества могат да отслабят фармакологичното действие на летрозол (вж. точка 4.5).

Лактоза

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 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 ензимите, не повлиява плазмените концентрации на летрозол. Ефектът на мощните инхибитори на CYP450 е неизвестен.

До момента няма клиничен опит с използването на летрозол в комбинация с естрогени или други противоракови средства, различни от тамоксифен. Тамоксифен, други анти-естрогени или естроген-съдържащи лекарства могат да намалят фармакологичното действие на летрозол. В допълнение, едновременното прилагане на тамоксифен с летрозол може в значителна степен да понижи плазмената концентрация на летрозол. Едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други анти-естрогени или естрогени трябва да се избягва.

Летрозол инхибира *in vitro* цитохром P-450 изоензимите 2A6, а също и 2C19 в умерена степен, но клиничното значение на това не е ясно. Все пак е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на лекарства, чието елиминиране зависи основно от тези изоензими и такива с малък терапевтичен индекс (напр. фенитоин, клопидогрел).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени около менопауза или в детородна възраст



Летрозол трябва да се използва при жени с ясно установен постменопаузален статус (вж. точка 4.4). Тъй като има съобщения за жени, които са възвърнали функцията на яйчниците по време на лечение с летрозол, въпреки че са имали ясен следменопаузален статус в началото на лечението, лекарят трябва да обсъди подходяща контрацепция, когато това е необходимо.

Бременност

Въз основа на опита при хората, при които са получени съобщения за изолирани случаи на вродени малформации (срастване на лабиите, неопределени гениталии), летрозол може да причини вродени малформации, когато лекарството се приема по време на бременност. Проучванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Летрозол е противопоказан за приложение по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали летрозол и неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко. Рискът за новородените / кърмачетата не може да бъде изключен.

Приложението на летрозол по време на кърмене е противопоказано (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Фармакологичното действие на летрозол е да се намали производството на естроген чрез инхибиране на ароматазата. При жени преди менопаузата, инхибирането на синтеза на естроген води до обратна връзка с увеличение на нивата на гонадотропин (LH, FSH). Повишените нива на ФСХ от своя страна стимулира растежа на фоликулите, и може да предизвика овулация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Летрозол има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като са наблюдавани умора и виене на свят при употребата на летрозол и има нечести съобщения за сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Честотата на нежеланите лекарствени реакции на летрозол се основават предимно на данни, събрани от клинични проучвания.

При около приблизително една трета от пациентите, лекувани с летрозол при стадий с метастази и приблизително при 80% от пациентите на адювантно лечение, както и при разширено адювантно лечение, са проявили нежелани лекарствени реакции. По-голямата част от нежеланите реакции са настъпили по време на първите няколко седмици от лечението.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещи вълни, хиперхолестеролемия, болки в ставите, умора, повишено изпотяване и гадене.

Важни допълнителни нежелани реакции, които могат да възникнат с летрозол са: скелетни събития като остеопороза и / или фрактури на костите и сърдечно-съдови събития (включително мозъчно-съдови и тромбоемболични събития). Честотата на тези нежелани реакции е описана в таблица 1.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции на летрозол се основават предимно на данни, събрани от клинични проучвания.

Следните нежелани лекарствени реакции, изброени в таблица 1, са докладвани от клинични проучвания и от пост-маркетинговия опит с летрозол:



Таблица I

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, според следните критерии: много чести: $\geq 10\%$, чести: $\geq 1\%$ до $\leq 10\%$, нечести $\geq 0,1\%$ до $\leq 1\%$, редки $\geq 0,01\%$ и $\leq 0,1\%$, много редки $< 0,01\%$ (не може да се предвиди от наличните данни).

Инфекции и инфестации	
Нечести:	Инфекция на уринарния тракт
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
Нечести:	Туморна болка ¹
Нарушения на кръвна и лимфната система	
Нечести:	Левкопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота:	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Хиперхолестеролемия
Чести:	Анорексия, повишен апетит
Психични нарушения	
Чести:	Депресия
Нечести:	Тревожност (включително нервно напрежение), раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие, замаяност
Нечести:	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност, (включително парестезии, хипоестезия), вкусови нарушения, мозъчно-съдов инцидент, синдром на карпалния тунел
Нарушения на очите	
Нечести:	Катаракта, дразнене на очите, замъглено зрение
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации ¹
Нечести:	Тахикардия, исхемични сърдечни събития (включително нова или влошаваща се ангина, ангина изискваща хирургична намеса, инфаркт на миокарда и миокардна исхемия)
Съдови нарушения	
Много чести:	Горещи вълни
Чести:	Хипертония
Нечести:	Тромбофлебит (включително на повърхностно и дълбоко разположените венозни съдове),
Редки:	Белодробен емболизъм, артериални тромбози, мозъчносъдов инсулт
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	
Нечести:	Диспнея, кашлица
Гастроинтестинални нарушения	
Чести:	Гадене, диспепсия, запек, коремна болка, диария, повръщане



Нечести:	Сухога в устата, стоматит ¹
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Хипербилирубинемия, жълтеница, повишение на чернодробните ензими
С неизвестна честота:	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Увеличено потоотделяне
Чести:	Алоpecia, обрив, (вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен обрив), суха кожа
Нечести:	Пруритус, уртикария
С неизвестна честота:	Ангиоедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетните и съединителните тъкани	
Много чести:	Болки в ставите
Чести:	Миалгия, костна болка ¹ , остеопороза, фрактури на костите, артрит
Нечести	Тендинит
Редки	Руптура на сухожилията
С неизвестна честота:	Тригер пръст
Нарушения на бъбреците и уринарния тракт	
Нечести:	Често уриниране
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести:	Вагинално кървене,
Нечести:	Вагинално течение, вагинална сухота, болки в гърдите
Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане	
Много чести:	Умора (включително астения, безпокойство)
Чести:	Периферни отоци, болка в гърдите
Нечести:	Генерализирани отоци, сухота на лигавиците, жажда, пирексия
Изследвания	
Чести:	Повишение на теллото
Нечести:	Загуба на телло

¹ Нежеланите лекарствени реакции са докладвани само при наличие на метастази.

Някои нежелани реакции са докладвани с различни честоти при адювантно лечение. В таблиците по-долу е представена информация на значителни разлики при лечение с летрозол в сравнение с тамоксифен монотерапия и при летрозол- тамоксифен секвенциална терапия:

Таблица 2 Адювантна монотерапия с летрозол срещу монотерапия с тамоксифен – нежеланисъбития със значителна разлика

	Летрозол, честота на нежеланото събитие		Тамоксифен, честота на нежеланото събитие	
	N=2448		N=2447	
	По време на лечението (медиана 5 г.)	По време след рандомизацията (медиана 8 г.)	По време на лечението (медиана 5 г.)	По време след рандомизацията (медиана 8 г.)



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%
Ендометриална хиперплазия / Ендометриален рак	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Забележка: "По време на лечение" включва 30 дни след последната доза. "Всеки път, когато" включва период на проследяване след приключване или прекратяване на лечението по време на изпитването.

Разликите се основават на съотношението риск и 95%-ов доверителен интервал.

Таблица 3 Секвенциална терапия срещу монотерапия с летрозол- нежелани събития със значителна разлика

	Монотерапия с летрозол N=1535 5 години	Летрозол- >тамоксифен N=1527 2 години->3 години	Тамоксифен- >летрозол N=1541 2 години->3 години
костни фрактури	10,0%	7,7%*	9,7%
Ендометриални пролиферативни заболявания	0,7%	3,4%**	1,7%**
хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горещи вълни	37,7%	41,7%**	43,9%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Значително по-малко в сравнение с летрозол монотерапия
 ** Значително повече, отколкото с летрозол монотерапия
 Забележка: Отчетният период е по време на лечението или в рамките на 30 дни от спиране на лечението

Описание на избрани нежеланите реакции

Сърдечни нежелани реакции

При адювантно лечение, в допълнение към данните, представени в таблица 2, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции при летрозол и тамоксифен, съответно (при средната продължителност на лечението от 60 месеца плюс още 30 дни): стенокардия, изискваща хирургична намеса (1,0% срещу 1,0%), сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0,6%), хипертония (5,6% срещу 5,7%), мозъчно-съдов инцидент / преходна исхемична атака (2,1% срещу 1,9%).

При разширена адювантна терапия с летрозол (средна продължителност на лечението 5 години) и плацебо (средна продължителност на лечението 3 години), съответно: стенокардия, изискваща хирургична намеса (0,8% спрямо 0,6%); нова или влошаваща се ангина пекторис (1,4% срещу 1,0%), миокарден инфаркт (1,0% срещу 0,7%); тромбоемболично събитие * (0,9% срещу 0,3%); инсулт / преходна исхемична атака * (1,5% срещу 0,8%).

Събитията отбелязани с * са със статистически значими разлики в двете терапевтични групи

Нежелани реакции от страна на скелета

За безопасността на адювантното лечение по отношение на данните за скелета, вижте таблица 2



При разширената адювантна терапия, значително по-голям брой пациенти, лекувани с летрозол претърпяват фрактури на костите или остеопороза (костни фрактури, 10,4% и остеопороза, 12,2%) в сравнение с пациентите в групата на плацебо (съответно 5,8% и 6,4%, съответно). Средната продължителност на лечението е 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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с летрозол.

Не е известно специфично лечение при предозиране; лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия. Хормонални антагонисти и свързаните с тях вещества: ароматазни инхибитори, АТС код: L02BG04.

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти 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 менопаузата естрогени се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува 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 ароматазен инхибитор. Инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния цитохром P450, което води до ограничаване биосинтезата на естроген във всички тъкани.

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

При всички пациентки в менопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0,1 mg до 5 mg плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естронов сулфат се понижават със 75 - 95% от изходните при всички лекувани пациентки. При дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естронов сулфат са под достъпните за наблюдение граници, 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 влошаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентките с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 mg до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренотропния хормон АСТН или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране с АСТН, 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. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здравите пациентки с настъпила менопауза след приемане на единична доза от 0,1 mg; 0,5 mg и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростенедион сред пациентките с настъпила 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 лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от летрозол при пациентките, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, отчетено чрез тестове за тиротропин (TSH), трийодотиронин (T4) и тироксин (T3).

Адювантна терапия

Проучване BIG 1-98

BIG 1-98 е многоцентрово, двойно сляпо проучване, което рандомизира над 8000 постменопаузални жени с оперативно отстранен рецептор-позитивен ранен рак на гърдата в една от следните групи: А. Тамоксифен за 5 години, Б. Летрозол за 5 години, В. Тамоксифен за 2 години, последвани от летрозол за 3 години, Г. летрозол за 2 години, последван от тамоксифен за 3 години.

Първичен краен критерий на проучването е преживяемостта без заболяване (DFS), вторични крайни критерии са време до появата на далечни метастази (TDM), продължителна преживяемост без заболяване (DDFS), обща преживяемост (OS), обща преживяемост без заболяване (SDFS), инвазивен контралатерален рак на гърдата и време до появата на далечни метастази.

Резултатите за ефикасност са при средно проследяване от 26 и 60 месеца

Данните в Таблица 4 отразяват резултатите от Първичния анализ на проучването (PCA), включващ данни от групите на монотерапия (групи А и В) и данни от групите с промяна на ендокринната терапия (групи С и D) при средна продължителност на лечението от 24 месеца и средно проследяване от 26 месеца и при средна продължителност на лечението от 32 месеца и средно проследяване от 60 месеца.

5 годишните DFS проценти са 84% за летрозол и 81,4% за тамоксифен.

Таблица 4 Първичен Основен Анализ: Без заболяване и обща преживяемост, при средно проследяване от 26 месеца и при средно проследяване от 60 месеца (ITT населението)

Първичен Основен Анализ					
	средно проследяване до 26 месеца			средно проследяване до 60 месеца	
	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007



Преживяемост без заболяване (първичен критерий)- събития (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Общата преживяемост (вторичен) Брой смъртни случаи	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = коефициент на риска; CI = доверителен интервал

¹ Първоначален тест, стратифициран по критериите за рандомизация и използване на химиотерапия (да / не)

² DFS събития: локо-регионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, вторично (не на гърдата) първично злокачествено заболяване, смърт поради каквато и да е причина, без предварително събитие рак.

Резултати при средно проследяване от 73 месеца (само монотерапия)

Анализ само на монотерапия (МАО) при дългосрочна актуализация на ефикасността на летрозол монотерапия в сравнение с монотерапия с тамоксифен (средна продължителност на адювантно лечение: 5 години) е представени в Таблица 5.

Таблица 5 Анализ само на монотерапия (МАО): Без заболяване и обща преживяемост при средно проследяване от 96 месеца (ITT населението)

	летрозол N=2463	тамоксифе н N=2459	коефициент на риска ¹ (95% CI)	P стой- ности
Преживяемост без случаи на заболяване (първична) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Време за далечни метастази (вторична)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Общата 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 Входящ тест, стратифициран от опциите на рандомизацията и използване на химиотерапия (да / не)

² DFS събития: локо-регионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, второ (не на гърдата) първично злокачествено заболяване, смърт поради каквато и да е причина, без предварително събитие рак.

³ Наблюдения в групата с тамоксифен цензурирани към датата на селективно преминаване към летрозол

Анализ на секвенциалната терапия (STA)

Анализът на секвенциалната терапия (STA) е насочен към втори основен въпрос на ICG L 08, а именно дали последователното лечение с тамоксифен, последвано от летрозол през избора на монотерапията. Няма съществени разлики в DFS, OS, SDFS или DDFS при преминаването от една към друга терапия в сравнение с монотерапия (Таблица 6).



Таблица 6 Анализ на секвенциалната терапия за преживяемост без заболяване с летрозол срещу първоначално приемане на ендокринен агент (STA switch population)

	N	Брой на събитията ¹	коэффициент на риска ²	(97,5% доверителен интервал)	Сох модел P-стойности
[Летрозол →] Тамоксифен	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Летрозол	1464	249			

¹ Определение по протокол, включващи второ (не на гърдата) първично злокачествено заболяване след преминаване на друго лечение / повече от две години

² Коригирани чрез използването на химиотерапия

Няма значими разлики DFS, OS, SDFS или DDFS в която и да е STA от рандомизираните за сравнение двойки (Таблица 7).

Таблица 7 Анализ на Секвенциална терапия от рандомизиране на (STA-R) преживяване без заболяване (ITT STA-R population)

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1540	1546
Брой пациенти с DFS събития (определение по протокол)	330	319
Коефициент на риска ¹ (99% CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен ²
Брой пациенти	1540	1548
Брой пациенти с DFS събития (определение по протокол)	330	353
Коефициент на риска ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Коригирана чрез използването на химиотерапия (да / не)
² 626 (40%) пациенти избирателно преминали на летрозол след тамоксифен през 2005

Проучване D2407

Проучването D2407 е отворено, рандомизирано, многоцентрово проучване на безопасност след получено разрешение за употреба, с дизайн, който сравнява ефектите на адювантно лечение с летрозол и тамоксифен върху костната минерална плътност (BMD) и серумния профил на липидите. Общо 262 пациенти са приемали или летрозол в продължение на 5 години или тамоксифен в продължение на 2 години, последван от летрозол за 3 години.

На 24-ия месец е имало статистически значима разлика в първичната крайна точка, BMD на лумбалните прешлени (L2-L4) показва средно намаление от 4,1% за летрозол, в сравнение със средното повишаване от 0,3% за тамоксифен.

Нито един пациент с BMD (КМП) в норма в началото не разви остеопороза в продължение на 2 години лечение, а само 1 пациент с остеопения спрямо изходното ниво (T скор -1,9) развива остеопороза по време на периода на лечение (оценка от централен преглед).

Резултати за общата КМП на бедрото са подобни на тези за лумбалните прешлени, но не са изразени.

Няма значима разлика между терапиите при честота на фрактурите - 15% за летрозол срещу 17% в групата на тамоксифен.



Средните нивата на общия холестерол в групата на тамоксифен са намалели с 16% след 6 месеца в сравнение с изходното ниво и този спад се поддържа при следващите посещения до 24 месеца. В групата на летрозол, нивата на общия холестерол са били относително стабилни с течение на времето, като има статистически значима разлика в полза на тамоксифен при всеки момент.

Разширена (удължена) адювантна терапия(МА-17)

В хода на мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (МА-17), над 5100 жени в менопаузата с рецептор-положителен или неустановен първичен рак на гърдата, след завършване на адювантната терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години), са рандомизирани на летрозол или плацебо за 5 гдини.

Първичната крайна точка е преживяемост без заболяване, определени като интервал между рандомизирането и най-ранната поява на локо-регионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата.

Първоначалният анализ, проведен след среден период на проследяване от около 28 месеца (25 % от пациентките са били проследявани в продължение на поне 38 месеца) показва, че летрозол значимо понижава риска от рецидив с до 42% в сравнение с плацебо (HR 0.58; 95% CI 0.45, 0.76; P=0.00003).

Ползата от летрозол се наблюдава независимо от състоянието на нодалния статус. Няма значима разлика в общата преживяемост (летрозол 51 смъртни случаи, плацебо 62; HR 0,82, 95% CI 0,56, 1,19).

Следователно, след като на първия междинен анализ на проучването е приключило и то продължава в отворено проучване, на пациентите в групата на плацебо е било позволено да преминат към летрозол до 5 години. Над 60% от допустимите пациенти (без разкрито заболяване) са избрали да преминат към летрозол. В крайна сметка са включени 1551 жени, които са преминали от плацебо на летрозол при средно 31 месеца (диапазон 12-106 месеца) след приключване на лечение с тамоксифен адювантна терапия. Средната продължителност на терапията с летрозол след превключването е 40 месеца.

Окончателния анализ, проведен при средно проследяване от 62 месеца, потвърди значително намаляване на риска от повторна поява на рак на гърдата с летрозол.

Таблица 8 Без заболяване и обща преживяемост (модифицирано ITT население)

	Средно проследяване 28 месеца ¹			Средно проследяване 62 месеца		
	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P стойности	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P value
Преживяемост без заболяване ³						
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-годишни стойност на DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Преживяемост без заболяване, включително смъртни случаи поради каквато и да е причина ³						
Събития	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	408 (15,8%)	0,89 (0,77, 1,03)



						1,03)
5-годишни стойности на 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)
Общата 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 риска; CI = Доверителен интервал ¹ Когато проучването е проектирано през 2003 г., 1551 пациенти са рандомизирани в групата с плацебо (60% от тях могат да преминат на друга терапия, т.е., които са били без заболяване), преминават на летрозол при средно 31 месеца след рандомизацията. Анализите, представени тук, игнорират избирателно кръстосването. ² Стратифицирани по рецепторен статус, нодален статус и предварителна адювантна химиотерапия. ³ По определен от протокола дизайн -събитие на преживяемост без заболяване: локо-регионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата. ⁴ Проучвателен анализ, цензуриране на последване на времето към датата на преминаване към друго лекарство (ако е извършена) в групата с плацебо. ⁵ Средно проследяване 62 месеца. ⁶ Средното проследяване до преминаване към друго лекарство (ако е извършено) 37 месеца.						

При подпроучването за костите MA-17, при което са давани едновременно калций и витамин D, по-големи понижения на BMD в сравнение с изходното ниво се наблюдава при летрозол в сравнение с плацебо. Единствената статистически значима разлика се наблюдава след 2 години и е в общата BMD на бедрото (летрозол средно намаление с 3,8% срещу плацебо средно намаление от 2,0%).

При проучването за липидите MA-17 не е имало значителни разлики между летрозол и плацебо по отношение на общия холестерол или във липидните фракции.

При актуализирано подпроучване за качеството на живот не е имало значителни разлики между лечението по отношение на физически обобщената оценка по компоненти или психическата обобщена оценка по компоненти, или във всеки домейн резултат по скалата SF-36. В скалата MENQOL, значително по-голям брой жени с летрозол, отколкото в групата на плацебо са били най-притесняване (обикновено през първата година на лечението) от симптомите, произтичащи от липсата на естроген - горещи вълни и вагинална сухота. Симптомът, който тревожеше повечето пациентки и в двете терапевтични групи е болки в мускулите, със статистически значима разлика в полза на плацебо.

Неoadювантна терапия

Двойно-сляпо проучване (P024) е проведено при 337 пациентки в постменопауза, с рак на гърдата, разпределени произволно или на летрозол 2,5 mg в продължение на 4 месеца или тамоксифен в продължение на 4 месеца. В началото на проучването всички пациентки са имали туморни маркери T2-T4C, N0-2, M0, ER и / или PgR положителни и нито една от пациентките



не е класифицирана за консервативна хирургична намеса. Въз основа на клиничната оценка има 55% обективни отговора към летрозол групата в сравнение с 36% за групата на тамоксифен ($P < 0.001$). Тази констатация бе последователно потвърдена чрез ултразвук (летрозол 35% в сравнение с тамоксифен 25%, $P = 0.04$) и мамография (летрозол 34% в сравнение с тамоксифен 16%, $P < 0.001$). Общо 45% от пациентите в летрозол групата в сравнение с 35% от пациентите в групата с тамоксифен ($P = 0.02$) претърпя терапия за запазване на гърдата). По време на 4-месечния период на лечение преди операция, 12% от пациентите, лекувани с летрозол и 17% от пациентите, лекувани с тамоксифен имат прогресия на заболяването по клинична оценка.

Терапия на първа линия

За да се сравнят летрозол 2,5 mg с тамоксифен 20 mg, като първа линия терапия при жени в менопауза и напреднал карцином на млечната жлеза беше проведено контролирано двойно-сляпо клинично проучване. При всички 907 включени в проучването жени, летрозол превъзхождаше тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първичен критерий) и общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи.

Резултатите са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9 Резултати при средно проследяване от 32 месеца

променливи	Статистика	летрозол N=453	Тамоксифен N=454
Време за достигане на прогресия	Средно	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI средно)	(8.9, 11.6 месеца))	(5.4, 6.3 месеца)
	коефициент на риска (HR)	0.72	
	(95% CI за коефициент на риска HR)	(0.62, 0.83)	
	P	$P < 0.0001$	
Обективен отговор - ниво (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за ниво)	(28, 36%)	(17, 25%)
	съотношение на шансовете	1.78	
	(95% CI за съотношение на шансовете)	(1.32, 2.40)	
	P	$P = 0.0002$	

Времето до прогресия е значително по-дълго, както и степента на отговор е значително по-висока за летрозол, независимо дали адювантна анти-естрогенна терапия е била давана или не. Времето до прогресия е значително по-дълго за летрозол, независимо от доминиращото място на заболяването. Средното време до прогресия е 12,1 месеца за летрозол и 6,4 месеца за тамоксифен при пациенти само със заболяване на меките тъкани и средно 8,3 месеца за летрозол и 4.6 месеца за тамоксифен при пациенти с висцерални метастази.

Дизайнът на проучването позволи преминаване на пациентките на друга терапия при прогресия на заболяването, или прекратяване на участието в проучването. Приблизително 50% от пациентките преминаха в срещуположната група на терапия и преминаването беше завършено за 36 месеца. Средното време до преминаване на друга терапия беше 12 месеца (от летрозол на тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен на летрозол).



Приложението на летрозол като първа линия на терапия за карцином на млечната жлеза в напреднал стадий доведе до средна обща преживяемост 34 месеца, в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (Logrank тест $P=0.53$, несигнификантно). Липсата на предимства по отношение на общата преживяемост за летрозол би могла да бъде обяснена с дизайна на проучването.

Лечение на втори избор

Проведени са две контролирани проучвания, сравняващи две дози летрозол (Лортанда 0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, съответно при жени в менопауза с напреднал рак на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени.

Времето до прогресия на заболяването не беше съществено различно между летрозол 2,5 mg в сравнение с мегестрол ацетат в степента на общия туморен отговор (24% срещу 16%, $P=0.04$), и във времето до настъпване на неефективност на терапията ($P=0,04$). Общата преживяемост не се различава значително в двете групи ($P=0,2$).

Във второто проучване степента на отговор показва статистически незначима разлика между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg превъзхожда статистически аминоклутетимид относно времето до прогресия ($P=0,00\%$), времето за достигане на неефективност на лечението ($P=0,003$) и общата степен на преживяемост ($P=0,002$).

Рак на гърдата при мъжете

Използването на летрозол при мъже с рак на гърдата не е проучено.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Присъствието на храна леко понижава степента на абсорбция (средно $t_{max} = 1$ час на гладно спрямо 2 часа след хранене; средно C_{max} 129 ± 20.3 pmol/l на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ pmol/l след хранене), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителното отражение върху степента на резорбция се счита за клинично незначимо и следователно летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на маркиран 2,5 mg ^{14}C летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. Следователно, ефективната концентрация на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение при равновесно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитния клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1$ l/h), но то е относително бавно в сравнение с кръвния поток през черния дроб (около 90 l/h). Установено е, че изоензимите CYP 3A4 и CYP 2A6 на цитохром P450 могат да превръщат летрозол в неговия метаболит. Формирането на несъществени неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и във фекалиите играе несъществена роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на 2 седмици след приложението при здрави менопаузални доброволки на 2,5 mg летрозол, маркиран с ^{14}C летрозол, $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е установена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ във фекалиите. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата), се приписва на глюкуроновото производно на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения летрозол.

Елиминиране



Привидният краен полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневна доза, равновесните нива се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации при равновесно състояние са приблизително 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след приемане на единична доза от 2,5 mg, но са само 1,5 до 2 пъти по-високи от равновесните стойности, предсказани от 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 при равновесно състояние се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на летрозол.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетичните показатели на летрозол след еднократни перорални дози до 10 mg (диапазон на дозата: 0.01 mg до 30 mg) и след дневни дози до 1,0 mg (диапазон на дозата: 0.1 mg до 5 mg) са пропорционални на дозата. След еднократна перорална доза от 30 mg се наблюдава непропорционално на дозата леко увеличение на AUC. Непропорционалността вероятно е резултат на насищане на метаболитните процеси на елиминиране. Стационарни нива се достигат след 1 до 2 месеца при всички тествани дозови режими (0,1-5,0 mg дневно).

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

В едно проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречната функция (24 часов клирънс на креатинина 9 - 116 ml/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозол след прилагане на единична доза от 2,5 mg.

В допълнение към това проучване, овеняващо влиянието на летрозол при бъбречното увреждане, е извършен ковариационен анализ на данните от две пилотни проучвания (AR/BC2 и AR/BC3). Изчисленият креатининов клирънс (CL_{cr}) [за изпитване AR / BC2 с обхват: 19-187 mL/min; проучване AR/BC3 с обхват: от 10 до 180 mL/min], не показва статистически значима връзка между минималните плазмени нива на летрозол при стационарно състояние (C_{min}). Освен това, при резултатите от проучванията AR/BC2 и AR/BC3 върху метастатичен рак на гърдата втора линия на лечение не показват данни за неблагоприятно въздействие на летрозол на CL_{cr} или увреждане на бъбречната функция.

Ето защо, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (CL_{cr} ≥ 10 mL/min). Информацията при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (CL_{cr} < 10 mL/min) е ограничена.

Чернодробна недостатъчност

При подобно изпитване при лица с различна степен на чернодробната функция, средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B) са с 37% по-високи в сравнение с обикновените субекти, но все пак в границите на нормалните стойности, наблюдавани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след прием на еднократна доза при 8 пациента от мъжки пол с чернодробна цирроза и тежка чернодробна недостатъчност (степен C по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), AUC и t_{1/2} нарастват съответно с 95 и 187%, респективно. Поради тази причина летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните ползи и рискове за всеки подобен пациент.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При различни предклинични проучвания за безопасност, проведени със стандартни животински видове, няма данни за системна или таргетна органна токсичност.

Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, приемащи до 2000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.



При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с повтарящи се дози с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани прояви могат да се припишат на фармакологичното действие на лекарственото вещество. Дозировката, при която няма нежелани реакции и при двата вида, е 0,3 mg/kg.

Оралното приложение на летрозол при женски плъхове води до понижаване на съотношението оплождане/бременност и повишаване на пре-имплатационните загуби.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* на мутагенния потенциал на летрозол не разкриват индикации за генотоксичност.

При едно 104-седмично проучване за карциногенност при плъхове не са установени свързани с лечението тумори при мъжките плъхове. При женските плъхове беше установена понижена честота на доброкачествените и злокачествени гръдни тумори при всички дозировки на летрозол.

В 104-седмичнопроучване за канцерогенност при плъхове, не са установени свързани с лечението тумори при мъжки плъхове. При женски плъхове се наблюдава общо дозо-зависима повишена честота на доброкачествени гранулозни тека клетки тумори на яйчниците при всички тествани дози летрозол. Тези тумори се считат за свързани с фармакологичното инхибиране на синтеза на естроген и може да се дължат на повишени нива на лутеинизиращ хормон (LH) в резултат на понижените нива на циркулиращия естроген.

Летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен при бременни плъхове и зайци след перорално приложение при клинично значими дози.

Перорален прием на летрозол при бременни плъхове води до леко повишение на появата на малформации включващи полообразен череп, сраснали тела на прешлени /прешлени) у плода при тези животни. Не са докладвани подобни малформации при зайци. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтеза на естрогени), или директен резултат от ефекта на летрозол (вж. точки 4.3 и 4.6).

Предклинични наблюдения са били направени на тези ефекти с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при хора, изведено от проучванията при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хипромелоза тип 2910
Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 6 ср
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 400
Талк



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Големина на опаковката: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки в блистери (PVC/PVdC//Al)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20130001

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

Дата на първа регистрация: 02.02.2013

Дата на последно подновяване: 28.02.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

