

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Letrozole Accord™ 2.5 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 2.5 mg летрозол.

Експципиенс(и) со познато дејство: Секоја таблета содржи 61.500 mg лактоза монохидрат.

За целата листа на експципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Жолти, заоблени, биконвексни, филм обложени таблети, рамни од дветестрани.

4.1 Терапевтски индикации

- Адјувантен третман на постменопаузални жени хормон рецептор позитивен рак на дојка
- Продолжен адјувантен третман на хормон-зависен инвазивен рак на дојка кај постменопаузални жени кои претходно примале стандардна адјувантна терапија со тамоксифен во тек на 5 години.
- Третман од прв ред кај постменопаузални жени со хормон-зависен напреднат рак на дојка.
- Напреднат рак на дојка по релапсирање или прогресија на болеста, кај жени со природен или артифициелно индуциран постменопаузален ендокрин статус а кои претходно биле третирани со анти-естрогени.
- Нео-адјувантен третман на постменопаузални жени со позитивен хормон-рецепторски, HER-2 негативен рак на дојка каде хемотерапијата не е соодветна и не е индицирана итна операција.

Ефикасноста не е докажана кај пациенти со хормон-рецептор негативен рак на дојка.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Возрасни и постари пациенти.

Препорачаната доза на Letrozole Accord™ таблетите е 2.5 mg еднаш дневно.

Кај постари пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со напреднат или метастатски рак на дојка, третманот со Letrozole Accord™ таблетите треба да продолжи се додека е евидентна туморската прогресија.

При адјувантна и продолжена адјувантна терапија, третманот со Letrozole Accord™ таблетите треба да продолжи во тек на 5 години или се додека не се појави релапс на туморот, кој е прв.

При адјувантен третман, може да се земе во предвид и секвенцијален распоред на третманот (летрозол 2 години проследен со тамоксифен 3 години) (видете ги деловите 4.4 и 5.1).



При нео-адјувантен третман, третманот со Letrozole Accord™ таблетите треба да продолжи од 4 до 8 месеци со цел да се постигне оптимална редукција на туморот. Ако одговорот е незадоволителен, третманот со Letrozole Accord™ таблетите треба да се прекине и да се закаже оперативен зафат и/или понатамошни опции за третманот треба да се продискутираат со пациентот.

Педијатриска популација

Letrozole Accord™ таблетите не се препорачуваат за употреба кај деца и адолесценти. Безбедноста и ефикасноста на Letrozole Accord™ таблетите кај деца и адолесценти на возраст до 17 години не е утврдена. Достапни се само ограничен број на податоци и поради тоа не може да се направи препораки за дозирањето.

Ренално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата на Letrozole Accord™ таблетите кај пациенти со бубрежна дисфункција со креатинин клиренс $\geq 10 \text{ ml/min}$. Не постојат доволно податоци за примена на лекот кај пациенти со ренална инсуфициенција со креатинин клиренс понизок од 10 ml/min (видете делови 4.4 и 5.2).

Хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата за Letrozole Accord™ таблетите кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh A или B). Не постојат доволно податоци за примената на лекот кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Кај пациентите со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh C) е потребно внимателно набљудување (видете делови 4.4 и 5.2).

Начин на администрација

Letrozole Accord™ таблетите треба да се земаат перорално и може да се земаат со или без храна.

Пропуштена доза треба да се земе веднаш штом пациентот ќе се сети дека пропуштил. Меѓутоа, ако е речиси време за следната доза (за 2 или 3 часа), пропуштената доза треба да се прескокне, а пациентот треба да се врати на редовниот распоред за дозирање. Дозите не треба да се удвојуваат, бидејќи со дневни дози од над 2.5 mg од препорачаната доза, забележана е преголема пропорционалност во системската изложеност (видете точка 5.2).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на кои било ексципиенси наведени во делот 6.1.
- Пременопаузален ендокрин статус
- Бременост (видете дел 4.6)
- Доење (видете дел 4.6)

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Менопаузален статус

Кај пациенти чиј менопаузален статус не е јасен, пред започнување на третманот со Letrozole Accord™ таблетите треба да бидат одредени нивоата на лутенизирачкиот хормон (LH), фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH) и/или естрадиол. Само жени со постменопаузален ендокрин статус треба да примаат Letrozole Accord™ таблети.

Ренално оштетување

Letrozole Accord™ таблетите не се испитувани кај доволен број на пациенти со креатинин клиренс понизок од 10ml/min. Потенцијалниот односризик/корист за овие пациенти треба внимателно да се процени пред да се администрира летрозол.

Хепатално оштетување

Кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh C), системската експозиција и терминалниот полуживот биле покачени двојно споредбено со здрави доброволци, поради тоа овие пациенти треба да се следат под внимателна супервизија (видете дел 5.2).

Влијание врз коските

Letrozole Accord™ таблетите е јак лек за намалување на нивоата на естрогени. Жените со историја на остеопороза и/или фрактури или кои се со зголемен ризик од остеопороза, пред започнувањето на адјувантната и продолжената адјувантна терапија треба да го одредат нивниот коскен дензитети да се мониторираат за развој на остеопороза за време и по третманот со летрозол. Со третманот или профилаксата за остеопороза треба да се започне како што е потребно и внимателно да се мониторира. При адјувантна терапија, може да се разгледа и секвенцијален распоред на третманот (летрозол 2 години проследен со тамоксифен 3 години), зависно од безбедносниот профил на пациентот (видете ги деловите 4.2, 4.8 и 5.1).

Други предупредувања

Ко-администрација на Letrozole Accord™ таблетите со тамоксифен, други анти-естрогени или терапии кои содржат естрогени, треба да се избегнуваат, бидејќи тие лекови може да го намалат фармаколошкото дејство на летрозол (видете дел 4.5).

Бидејќи таблетите содржат лактоза, Letrozole Accord™ таблетите не се препорачуваат за пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливоста на галактоза, на тежок дефицит на лактоза или глукозно-галактозна малапсорпција.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Метаболизмот на летрозол е делумно посредуван преку CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин кој е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP450 ензимите, не влијае врз плазматските концентрации на летрозол. Ефектот на јаките CYP450 инхибитори е непознат.

Нема клиничко искуство за употребата на Letrozole Accord™ таблетите во комбинација со естрогени или други антиканцер лекови, различни од тамоксифен. Тамоксифен, други антиестрогени или терапии кои содржат естрогени може да го намалат фармаколошкото дејство на Letrozole Accord™ таблетите. Како дополненије на ова, покажано е дека ко-администрацијата на тамоксифен со летрозол значително ги намалува плазматските концентрации на летрозол. Ко-администрација на летрозол со тамоксифен, други антиестрогени или естрогени треба да се избегнува.

In vitro, летрозол ги инхибира цитохром P450 изоензимите 2A6 и умерено 2C19, но клиничката важност на овој податок е непозната. Поради тоа е индицирана претпазливост кога се дава летрозол во исто време со лекови чија елиминација, главно, зависи од овие изоензими и чија терапевтска ширина е мала (на пр., фенитоин, клопидогрел).

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Жени во перименопаузален статус или репродуктивен потенцијал

Letrozole Accord™ таблетите треба да се користат само кај жени со јасно потврден

постменопаузален статус (видете дел 4.4). Поради тоа што има пријави дека кај жени се појавила повторна функција на овариумите во тек на третманот со летрозол и покрај јасно утврдениот постменопаузален статус на почетокот на терапијата, лекарот мора да продискутира за соодветната контрацепција кога е таа потребна.

Бременост

Врз основа на човечкото искуство каде имало изолирани случаи на вродени дефекти (лабијална фузија, проени на гениталиите), Letrozole Accord™ таблетите може да предизвикаат конгенитални малформации кога се администрираат за време на бременост. Студиите спроведени кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Letrozole Accord™ таблетите не се препорачуваат за употреба за време на бременост (видете делови 4.3 и 5.3).

Доење

Не е познато дали летрозол и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Не може поради тоа да се исклучи ризикот за новороденчиња/доенчиња. Letrozole Accord™ таблетите не се препорачуваат за употреба за време на доење (видете дел 4.3).

Фертилитет

Фармаколошкото дејство на летрозол е да се редуцира производството на естрогени со помош на инхибиција на ароматаза. Кај пременопаузални жени, инхибицијата на синтеза на естрогени доведува до повратно покачување на нивото на гонадотропин (LH, FSH). Зголемените нивоа на FSH, пак, го стимулираат растот на фоликулите и може да предизвикаат овулација.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Letrozole Accord™ таблетите имаат мало влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Бидејќи при употреба на Letrozole Accord™ таблетите, забележани се замор и вртоглавица, а појавата на сомноленција не е толку често забележана, поради тоа се советува да се внимава при возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносен профил

Честотата на несаканите реакции за летрозол, главно, се заснова врз податоците кои се собираат од клинички испитувања.

Приближно една третина од пациентите третиран со летрозол за присуство на метастази, и приближно 80% од пациентите на адјувантна терапија како и кај оние со пролонгирана адјувантна терапија се појавиле несакани реакции. Поголемиот дел од несаканите реакции се појавиле за време на првите неколку недели од терапијата.

Најчесто пријавуваните несакани реакции во клинички испитувања биле напливи на топлина, хиперхолестеролемија, артралгија, замор, зголемено потење и гадење.

Важни дополнителни несакани реакции што може да се појават со летрозол се: скелетни заболувања како што се остеопороза и/или фрактури на коските и кардиоваскуларни заболувања (вклучувајќи и цереброваскуларни и тромбоемболични заболувања). Категоријата на зачестеност на тие несакани реакции е дадена во Табела 1.

Табеларна листа на несакани реакции

Зачестеноста на несаканите реакции од летрозол, главно, се заснова на податоци собрани од клинички испитувања.

Следните несакани реакции на лекот, наведени во Табела 1, биле пријавени од клинички студии и постмаркетиншко искуство со летрозол:

Табела 1

Несаканите реакции се подредени според зачестеност, прво се најчестите, со употреба на следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации		
Нечести:	Инфекција на уринарниот тракт	
Неоплазми, бенигни, малигни и неодредени (вклучувајќи цисти и полипи)		
Нечести:	Туморска болка	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		
Нечести:	Леукопенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем		
Непознато:	Анафилактична реакција	
Нарушувања во метаболизмот и исхраната		
Многу чести:	Хиперхолестеролемија	
Чести:	Анорексија, зголемување наапетитот	
Психијатриски нарушувања		
Чести:	Депресија	
Нечести:	Анксиозност (вклучувајќи и нервоза), раздразливост	
Нарушувања на нервниот систем		
Чести:	Главоболка, вртоглавица	
Нечести:	Сомноленција, несоница, пореметување во помнењето, дизестезија (вклучувајќи парестезија, хипоестезија), нарушување на сетилото за вкус, цереброваскуларни настани, синдром на карпален тунел	
Пореметување во видот		
Нечести:	Катаракта, иритација на очите, заматен вид	
Срцеви нарушувања		
Чести:	Палпитации ¹	
Нечести:	Тахикардија, исхемични кардијални настани (вклучувајќи нова или влошување на постоечка ангина, ангина за која е потребно операција, миокарден инфаркт и миокардијална исхемија)	
Васкуларни нарушувања		

Многу чести:	Напливи од топлина	
Чести:	Хипертензија	
Нечести: Тромбофлебитис (вклучувајќи суперфицијален тромбофлебитис од длабоките вени) Ретки: Пулмонален емболизам, артериска тромбоза, цереброваскуларен инфаркт		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		
Нечести:	Диспнеа, кашлица	
Гастроинтестинални нарушувања		
Чести:	Гадење, диспепсија ¹ , констипација, абдоминална болка, дијареа, повраќање	
Нечести:	Сува уста, стоматитис ¹	
Хепатобилијарни нарушувања		
Нечести:	Покачени хепатални ензими, хипербилирубинемија, жолтица	
Непознати:	Хепатитис	
Нарушувања на кожата и субкутано ткиво		
Многу чести:	Појачано потење	
Чести:	Алопеција, осип (вклучувајќи еритематозен, макулопапулозен, псоријаформен и везикуларен осип), сува кожа	
Нечести:	чешање, уртикарија	
Непознати: Ангиоедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе		
Нарушувања на мускулно-скелетното и сврзно ткиво		
Многу чести:	Артралгија	
Чести:	Мијалгија, болка во коските ¹ , остеопороза, фрактури на коските, артритис	
Непознати:	Вкочанет прст	
Бубрежни и уринарни нарушувања		
Нечести:	Покачена уринарна честота	
Репродуктивен систем и нарушување во дојките		
Чести:	Вагинално крварење	
Нечести:	Вагинално празнење, вагинална сувост, болка во градите	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		
Многу чести: Замор (вклучувајќи астенија, малаксаност) Чести: Периферен едем, болка во градите		
Нечести: Генерализиран едем, мукозна сувост, жед, пирексија		

Испитувања
Чести: Добивање на телесна тежина
Нечести: Губење на телесна тежина

¹ Несакани реакции на лекот, пријавени само при постоење на метастази

Некои несакани реакции се пријавени со значително различни честоти при адјувантна терапија. Следните табели обезбедуваат информации за значителните разлики при монотерапија со Летрозол наспроти тамоксифен и при Летрозол-тамоксифен секвенцијалната терапија:

Табела 2 Адјувантна терапија со летрозол наспроти монотерапија со тамоксифен – несакани ефекти со значајни разлики

	Летрозол, стапка на инцидента		Тамоксифен, стапка на инцидента	
	N=2448		N=2447	
	За време на терапија (Средно време 5г.)	Кое било време по рандомизацијата (Средно време 8г.)	За време на терапија (Средно време 5г.)	Кое било време по рандомизацијата (Средно време 8г.)
Фрактура на коска	10.2%	14.7%	7.2%	11.4%
Остеопороза	5.1%	5.1%	2.7%	2.7%
Тромбоемболиски настани	2.1%	3.2%	3.6%	4.6%
Миокарден инфаркт	1.0%	1.7%	0.5%	1.1%
Ендометријална хиперплазија/ендометријален карцином	0.2%	0.4%	2.3%	2.9%
Забелешка: „За време на терапијата“ вклучува 30 дена по примањето на последната доза. „Кое било време“ го вклучува периодот на следење по завршување или прекинување на третманот на студијата. Разликите се засновани на коефициенти на ризик и 95% интервали на доверливост.				

Табела 3 Секвенцијален третман наспроти монотерапија со летрозол – несакани ефекти со значајни разлики

	Монотерапија со летрозол	Летрозол-тамоксифен	Тамоксифен-летрозол

	N=1535	N=1527	N=1541
	5 години	2 год.-> 3 год.	2 год.-> 3 год.
Фрактури на коски	10.0%	7.7%*	9.7%
Ендометријални пролиферативни нарушувања	0.7%	3.4%**	1.7%**
Хиперхолестеролем ија	52.5%	44.2%*	40.8%*
Напливи од топлина	37.6%	41.7%**	43.9%**
Вагинално крварење	6.3%	9.6%**	12.7%**
* значително помало отколку примонотерапија со летрозол ** значително поголемо отколку при монотерапија со летрозол Забелешка: Период на пријавување е во тек на третманот или во тек на 30 дена по прекин на третманот			

Опис на селектираните несакани дејства

Срцеви несакани дејства

Во адјувантна терапија, како дополна на податоците кои се презентирани во Табелата 2, пријавени се следните несакани дејства за летрозол и тамоксифен, соодветно (при средно времетраење на третманот од 60 месеци плус 30 дена): ангина која наложува оперативен зафат (1.0% наспроти 1.0%); срцево оштетување (1.1% наспроти 0.6%); хипертензија (5.6% наспроти 5.7%); цереброваскуларни настани/транзиторни исхемични атаки (2.1% наспроти 1.9%).

Во пролонгирана адјувантна терапија за летрозол (средно времетраење на третманот е 5 години) и плацебо (средно времетраење на третманот е 3 години), соодветно: пријавени се ангина која налага оперативен зафат (0.8% наспроти 0.6%); нова или влошување на постоечката ангина (1.4% наспроти 1.0%); миокарден инфаркт (1.0% наспроти 0.7%); тромбоемболиски настани* (0.9% наспроти 0.3%); мозочен удар/транзиторни исхемични атаки* (1.5% наспроти 0.8%).

Настаните кои се означени со*, биле статистички значително различни при двата третмани.

Скелетни несакани реакции

За податоците за безбедноста во однос на скелетот при адјувантна терапија,

Ве молиме погледнете ја Табелата 2.

При адјувантна пролонгирана терапија, кај значително поголем број на пациенти кои се третирани со летрозол имале фрактури на коските или остеопороза (фрактури на коските, 10.4% и остеопороза, 12.2%) за разлика од кај пациентите третирани со плацебо (5.8% и 6.4%, соодветно). Средното времетраење на третманот било 5 години за летрозол во споредба со 3 години за плацебо.

Пријавување на несаканите ефекти

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Пријавени се изолирани случаи на предозирање со Letrozole Accord™ таблетите. Не е позната специфична терапија за предозирање; третманот треба да биде симптоматски и супортивен.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Ендокрина терапија. Хормонски антагонист и други лекови: инхибитор на ароматаза, АТС код: L02BG04.

Фармакодинамиски ефекти

Елиминацијата на растот стимулиран со естроген е предуслов за туморски одговор во случаи каде растот на туморното ткиво зависи од присуството на естрогени и каде што се користи ендокрина терапија. Кај постменопаузалните жени, естрогените во главно се добиваат под дејство на ензимот ароматаза, кој врши конверзија на адреналните андрогени – примарно андростенедионот и тестостеронот – во естрон и естрадиол. Супресија на естрогенската биосинтеза во периферните ткива и во туморното ткиво може да се постигне специфично со инхибиција на ароматаза ензимот.

Летрозол е нестероиден инхибитор на ароматаза. Тој го инхибира ароматаза ензимот со компетитивно врзување за хемот од ароматазниот цитохром P450, што резултира со редукција на естрогенската биосинтеза во сите ткива каде што е присутен.

Кај здрави постменопаузални жени, поединечни дози од 0.1mg, 0.5mg и 2.5mg летрозол гласно супримира серумскиот естрон и естрадиол за 75%, 78% и 78% од базалната вредност, соодветно. Максимална супресија се постигнува за 48-78 часа.

Кај постменопаузални пациентки со напреднат рак на дојка, дневни дози од 0.1mg до 5mg гласно супримираат плазма концентрациите на естрадиол, естрон и естрон сулфат за 75-95% од базалната вредност кај третираниите пациентки. Со дози од 0.5mg и повисоки, вредностите на естрон и естрон сулфат се под границата за детекција при испитување на нивната содржина што укажува на тоа дека се постигнува повисока естрогенска супресија со овие дози. Естрогенската супресија се одржувала за времетраење на терапијата кај сите овие пациенти.

Летрозол е високо специфичен во инхибиција на ароматазната активност. Не е забележано нарушување на адреналната стероидогенеза. Не се забележани клинички релевантни промени во плазма концентрациите на кортизол, алдостерон, 11-деоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и АСТН или во плазмаренинската активност кај постменопаузални пациентки третирани со дневна доза на летрозол од 0.1 до 5 mg. Тестот на стимулација со АСТН изведен по 6 и 12 недели од терапијата, со дневни дози од 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg и 5 mg не покажале нарушена алдостеронска и кортизолска продукција. Така што, не е потребна дополнителна терапија со гликокортикоиди и минералокортикоиди.

Не се забележани промени во плазматската концентрација на андрогените (андростенедион и тестостерон) кај здрави постменопаузални жени по примање на поединечни дози од 0.1 mg, 0.5 mg и 2.5 mg летрозол или во плазматски концентрации на андростенедион помеѓу постменопаузални пациентки третирани со дневни дози од 0.1 mg до 5 mg, укажувајќи на тоа дека блокадата на естрогенската биосинтеза не води до акумулација на андрогенски прекурзори.

Плазматските нивоа на LH и FSH кај пациентките не подлежат на промени од летрозолот, ниту пак тироидната функција, евалуирана преку тест на превземање на TSH, T4 и T3.

Адјувантен третман

Студија BIG 1-98

Во мултицентрична, двојно слепа студија (BIG 1-98) во која учествувале повеќе од 8.000 постменопаузални жени со ресециран рак на дојка кој е рецептор позитивен. Жените биле поставени на некоја од следните терапевтски режими:

А. тамоксифен во период од 5 години

Б. Letrozole Accord™ **таблети** во период од 5 години

В. тамоксифен во период од 2 години, следен со Letrozole Accord™ **таблети** во период од 3 години

Г. Letrozole Accord™ **таблетиво** период од 2 години, следен со тамоксифен во период од 3 години

Главната крајна цел била преживување без постоење на заболување (DFS); секундарните крајни цели во однос на ефикасноста биле времето до појава на далечни метастази (TDM), далечно преживување без прогресија на болест (DDFS), севкупно преживување (OS), системско преживување без прогресија на болеста (SDFS), инвазивен контралатерален рак на дојка и време за повторна појава на рак на дојка.

Резултати од ефикасноста при средно времетраење од 26 и 60 месеци

Податоците во Табела 4 ги одразуваат резултатите од Главната Јадрена Анализа (PCA) врз основа на податоци од монотерапија (А и В) и од двата третмани на префрлање (С и D) при средно времетраење на третманот од 24 месеци и средно време на следење од 26 месеци и при средно времетраење на третманот од 32 месеци и средно време на следење од 60 месеци.

Податоците за 5-годишното DFS биле 84% за летрозол и 81.4% за тамоксифен.

Табела 4 Главна Јадрена Анализа: Без заболување и севкупно преживување, при средно време на следење од 26 месеци и при средно време на следење од 60 месеци (ITT популација)

	Главна Јадрена Анализа					
	Средно време на следење 26 месеци			Средно време на следење 60 месеци		
	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI)	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI)
			<i>P</i>			<i>P</i>
Преживување без заболување (главно) –	351	428	0.81	585	664	0.86
(дефиниција на протокол ²)			(0.70, 0.93)			(0.77, 0.96)
Севкупно преживување (секундарно)	166	192	0.86	330	374	0.87
			(0.70, 1.06)			(0.75, 1.01)

Број на смртни
исходи

HR = Ризик однос; CI = Confidence interval

¹ log-rank тест, стратифициран со рандомизација и употреба на хемотерапија (да/не)

² DFS настани: локус-регионална појава, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на дојка, втор (не-дојки) примарен малигнитет, смрт од било која причина без претходен карцином.

Резултати од средно време на следење од 73 месеци (само монотерапија)

Во Табела 5 е дадена анализата на режими со монотерапија (МАО) за ефикасноста на монотерапија на Летрозол во споредба со монотерапија со тамоксифен (средно времетраење на адјувантниот третман: 5 години).

Табела 5 Анализа на режими со монотерапија: Без заболување и севкупно преживување, при средно време на следење од 96 месеци (ITT популација)

	Летрозол N=1535	Тамоксифен N=2459	Ризик однос ¹ (95% CI)	P Вредност
Настани при преживување без заболување (главно) ²	626	698	0.87 (0.78, 0.97)	0.01
Време до далечни метастази (секундарно)	301	342	0.86 (0.74, 1.01)	0.06
Севкупно преживување (секундарно)-смртни случаи	393	436	0.89 (0.77, 1.02)	0.08
Проценета анализа на DFS ³	626	649	0.83 (0.74, 0.92)	
Проценета анализа на OS ³	393	416	0.81 (0.70, 0.93)	

1 Log-rank тест, стратифициран со рандомизација и употреба на хемотерапија (да/не)

2 DFS настани: локус-регионална појава, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на дојка, втор (не-дојки) примарен малигнитет, смрт од било која причина без претходен карцином.

3 Обсервации во групата на тамоксифен процената на датумот од селективно префрлање кон летрозол.

Секвенцијална анализа на третманите (STA)

Секвенцијалната анализа на третманите (STA) се однесува на второто главно прашање на BIG 1-98, имено дали секвенционирањето на тамоксифенот и летрозол може да биде супериорно над монотерапијата. Немало значителни разлики во DFS, OS, SDFS или DDFS по префрлањето во однос на монотерапијата (Табела 6).

Табела 6 Секвенцијална анализа на третманите при преживување без заболување со летрозол како почетен ендокрин лек (STA на популација која е префрлена)

	N	Број на настани ¹	Ризик однос ²	(97.5% Интервал на доверба)	Сох модел P-вредност
(Летрозол)- Тамоксифен	1460	254	1.03	(0.84, 1.26)	0.72
Летрозол	1464	249			

¹Дефиниција на протоколот, вклучувајќи секундарни примарни малигнитети кои не се од дојките, по префрлањето/по 2 години

²Приспособено со употреба на хемотерапија

Немало значителни разлики во DFS, OS, SDFS или DDFS во ниту една од STA од рандомизираниите споредбени парови (Табела 7).

Табела 7Анализа на секвенцијални третмани од рандомизација (STAR) на преживување без заболување (ITT STAR популација)

	Летрозол→Тамоксифен	Летрозол
Број на пациенти	1540	1546
Број на пациенти со DFS настани (дефиниција на протокол)	330	319
Ризик однос (99% CI)	1.04 (0.85, 1.27)	
	Летрозол→Тамоксифен	Тамоксифен ²
Цензурирана анализа на DFS3	1540	1548
Цензурирана анализа на OS3	330	353
Ризик однос ¹ (99% CI)	0.92 (0.75, 1.12)	

¹Приспособено со употреба на хемотерапија (да/не)

² 626 (40%) од пациентите селективно преминале на летрозол по тамоксифен во отворена студија во 2005

Студија D2407

Студијата D2407 е отворена, рандомизирана, мултицентрична пост-маркетиншка студија за безбедноста која е дизајнирана да ги спореди ефектите од адјувантната терапија со летрозол и тамоксифен врз дензитетот на минералниот дел од коската (BMD) и серумските липидни профили. На вкупно 262 пациенти им бил даден летрозол да примаат во тек на 5 години или тамоксифен во тек на 2 години проследен со летрозол во тек на 3 години.

На 24-от месец постоела статистички значителна разлика во примарната цел; BMD на лумбалниот дел од 'рбетниот столб (L2-L4) покажала средно намалување од 4.1% за летрозол во споредба со средно покачување од 0.3% за тамоксифен.

Ниту еден од пациентите со нормални вредности на BMD на почетокот на испитувањето не добил остеопороза во текот на 2 години од третманот, а само 1 пациент со остеопенија кој ја имал пред започнувањето со терапијата (Т скор од -1.9) развил остеопороза во текот на третманот (проценка со централен преглед).

Резултатите од вкупниот BMD на колкот биле слични со оние за лумбалниот 'рбет, но помалку изразени.

Немало значителна разлика меѓу третманите во бројот на фрактури – 15% во групата третирана со летрозол, 17% во групата со тамоксифен.

Средните вкупни нивоа на холестерол во групата третирана со тамоксифен биле намалени за 16% по 6 месеци споредбено со почетните вредности и ова намалување се одржало со следните контроли до 24 месеци. Во групата со летрозол, вкупните нивоа на холестерол биле релативно стабилни со текот на времето, давајќи статистички значителна разлика на тамоксифенот во секоја временска точка.

Продолжена адјувантна терапија (MA-17)

Во мултицентрична, двојно слепа, рандомизирана, плацебо контролирана студија (MA-17), повеќе од 5.100 постменопаузални жени со рецептор позитивен рак на дојка или непознат примарен рак на дојка кои ја завршиле адјувантната терапија со тамоксифен (4.5 до 6 години) биле рандомизирани или на летрозол или на плацебо со времетраење од 5 години.

Примарната крајна цел била преживување без појава на заболување, дефинирано како интервал меѓу рандомизацијата и најраната појава на локо-регионално повторување, далечна метастаза или контралатерален рак на дојка.

Првата планирана привремена анализа на средно следење од околу 28 месеци (25% од пациентите биле следени најмалку 38 месеци), покажала дека летрозол значително го намалил ризикот од враќање на ракот на дојка за 42% во споредба со плацебо (HR 0.58; 95% CI 0.45, 0.76; P=0.00003). Бенефитот во корист на летрозол бил забележан без оглед на нодалниот статус. Во целокупното преживување немало значителна разлика: (Летрозол 51 смртни случаи; плацебо 62; HR 0.82; 95% CI 0.56, 1.19).

Како последица на тоа, по првата привремена анализа студијата била отворена и продолжила како таква, а на пациентите во плацебо им било дозволено да преминат на летрозол и да го примаат следните 5 години. Над 60% од соодветните пациенти (без појава на заболување при отворање) избрале да преминат на летрозол. Конечната анализа вклучувала 1.551 жени кои од плацебо преминале на летрозол, во средно време од 31 месец (опсег 12 до 106 месеци) по завршувањето на комплетната адјувантната терапија со тамоксифен. Средното времетраење за летрозол по преминувањето изнесувало 40 месеци. Конечната анализа спроведена при следно следење од 62 месеци го потврдила значителното намалување на ризикот од враќање на ракот на дојка со помош на летрозол.

Табела 8 Преживување без појавување на заболување и целокупно преживување (модифицирана ITT популација)

Средно следење од 28 месеци		Средно следење од 62 месеци		
Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P вредност	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586
				HR (95% CI) ² P вредност

Преживување без појава на заболување³

Настани	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)
DFS стапка за 4 години	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Преживување без појава на заболување³, вклучувајќи смртни случаи од која било причина						
Настани	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03)
DFS стапка за 5 години	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Далечни метастази						
Настани	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10)
Целокупно преживување						
Смртни 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)
Смртни случаи ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9.1%)	170 ⁶ (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)

HR = Ризик однос; CI = Confidence interval

¹ Кога студијата во 2003 била отворена, 1551 пациенти во рандомизираниот плацебо протокол (60% од оние кои биле соодветни да преминат на друг лек т.е. кај кои немало заболување) преминале на летрозол на среден период од 31 месец по рандомизација. Анализата прикажана овде го игнорира селективното преминување.

² Стратифицирано од статусот на рецептори, нодалниот статус и претходна адјувантна хемотерапија.

³ Дефиниција за протокол на настани при преживување без појава на заболување: локо-регионално повторување, далечни метастази или контралатерален рак на дојка.

⁴ Прелиминарна анализа, цензурирајќи го времето на датумот на преминување од еден на друг лек (ако се случило тоа) во протоколот на плацебо.

⁵ Средно следење од 62 месеци.

⁶ Средно следење до преминување на друг лек (ако се случило) од 37 месеци.

Во подстудија за коските MA-17, во кое во исто време биле давани калциум и витамин Д, во групата што примала летрозол во споредба со групата што примала плацебо, забележано е поголемо зголемување на BMD во споредба со нејзиното ниво пред започнувањето на терапијата. Единствената статистички значителна разлика се појавила по 2 години и се однесува на вкупната BMD на колкот (средно намалување кај групата што примала летрозол од 3.8% наспроти средно намалување кај групата што примала плацебо од 2.0%).

Во подстудија за липидите MA-17, немало значителни разлики во вкупниот холестерол или во која било липидна фракција меѓу оние што примале летрозол и оние што примале плацебо.

Во ажурираната подстудија за квалитетот на живот, немало значителни разлики меѓу третманите во вкупниот резултат на физичката активност или вкупниот резултат на менталната активност, или во кој било основен резултат на скалата SF-36. Во скалата MENQOL, значително повеќе жени во протоколот со летрозол биле засегнати

(генерално, во првата година од терапијата) со симптомите што произлегуваат од намалување на естрогенот – бранови на топлина и вагинална сувост – за разлика од оние во протоколот со плацебо. Симптомите што се појавиле кај повеќето пациенти и во двата протокола на третманот биле болки во мускулите, со статистички значителна разлика во прилог на протоколот со плацебо.

Неоадјувантен третман

Двојно слепа студија (P024) била спроведена на 337 постменопаузални пациентки со рак на дојка кои се рандомизирани да примаат или летрозол 2.5 mg во тек на 4 месеци или тамоксифен во тек на 4 месеци. На почетокот на терапијата, сите пациентки имале стадиум на тумори T2-T4c, N0-2, M0, ER и/или PgR позитивни и ниту една од пациентките не била соодветна за оперативен зафат со презервација на дојката. Врз основа на клиничката проценка, имало 55% објективен одговор во групата третирана со летрозол наспроти 36% во групата третирана со тамоксифен ($P < 0.001$). Овој наод бил потврдуван со прегледи со ултразвук (летрозол 35% наспроти тамоксифен 25%, $P = 0.04$) и мамографија (летрозол 34% наспроти тамоксифен 16%, $P < 0.001$). Кај вкупно 45% од пациентите во групата третирана со летрозол наспроти 35% од пациентите во групата што примала тамоксифен ($P = 0.02$) биле подложени на терапија со презервација на дојките. Во тек на 4-месечниот предоперативен третман, 12% од пациентките третирани со летрозол и 17% од пациентките третирани со тамоксифен имале прогресија на заболувањето базирано врз клиничката проценка.

Прва линија на терапија

Спроведена е една контролирана двојно слепа клиничка студија со цел да се споредат летрозол 2.5 mg со тамоксифен 20 mg како прва линија на терапија кај постменопаузални жени со напреден рак на дојка. Кај 907 од жените, летрозол бил супериорен во однос на тамоксифен во времето на прогресија (примарна цел) како и вкупниот објективен одговор, времето до терапевтска инсуфициенција и клинички бенефит.

Резултатите се сумирани во Табела 9:

Табела 9 Резултати од среден период на следење од 32 месеци

Варијабла	Статистика	Летрозол N=453	Тамоксифен N=454
Време до прогресија	Средно време	9.4 месеци	6.0 месеци
	(95% CI за средна вредност)	(8.9, 11.6 месеци)	(5.4, 6.3 месеци)
	Стапка на ризик (HR)		0.72
	(95% CI за HR)		(0.62, 0.83)
Стапка на објективен одговор на терапијата (ORR)	<i>P</i>		<0.0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI по стапка)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Стапка на појавување		1.78
	(95% CI по стапка на појавување)		(1.32, 2.40)
	<i>P</i>		0.0002

Времето до прогресија било значително подолго, а стапката на одговор на терапијата била значително повисока за летрозол, без оглед на тоа дали е дадена адјувантна анти-естрогена терапија или не. Времето до прогресија било значително подолго за летрозол, без оглед на доминантното место на болеста. Средното време до прогресија

било 12.1 месеци за летрозол и 6.4 месеци за тамоксифен, само кај пациенти со болест локализирана на мекото ткиво и средно време од 8.3 месеци за летрозол и 4.6 месеци за тамоксифен, кај пациенти со висцерални метастази.

Дизајнот на студијата им овозможувал на пациентите да преминат на друга терапија, ако дојде до прогресија на болеста, или да го прекинат учеството во студијата. Приближно околу 50% од пациентите преминале на другиот терапевтски режим, а преминувањето траело 36 месеци. Средното време за преминување на спротивната терапија било 17 месеци (за премин од летрозол на тамоксифен) и 13 месеци (за премин од тамоксифен на летрозол).

Летрозол применет како прва линија на терапија кај напреднат рак на дојка резултирало со средно време на преживување од 34 месеци во споредба со 30 месеци при примена на тамоксифен (log-rank тест $P=0.53$, незначително). Отсуството на предност за летрозол во однос на вкупното преживување можело да се објасни со crossover дизајнот на студијата.

Втора линија на терапија:

Спроведени се две добро контролирани клинички испитувања во кои се споредувале две дози од летрозол (0.5 mg и 2.5 mg) со мегестрол ацетат и аминоксифен, соодветно, кај постменопаузални жени со напреден рак на дојка кој претходно бил третиран со анти-естрогени.

Времето до прогресија на болеста не се разликувало значително помеѓу летрозол 2.5 mg и мегестрол ацетат ($P=0.07$). Статистички значителни разлики биле забележани во корист на летрозол 2.5 mg во споредба со мегестрол ацетат со вкупна објективна стапка на туморски одговор на терапијата (24% наспроти 16%, $P=0.04$) и со време до инсуфициенција на терапијата ($P=0.04$). Вкупното преживување не било значително различно помеѓу двете групи ($P=0.2$).

Во втората студија, стапката на одговор не била значително различна помеѓу летрозол 2.5mg и аминоксифен ($P=0.06$). Летрозол 2.5 mg бил статистички супериорен во однос на аминоксифен во време на прогресија ($P=0.008$), време доинсуфициенција на терапијата ($P=0.003$) и севкупно преживување ($P=0.002$).

Рак на дојка кај мажи

Употребата на Letrozole кај мажи со рак на дојка не е испитувана.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Летрозол брзо и целосно се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт (средна апсолутна биорасположивост: 99.9%). Храната малку ја намалува стапката на апсорпција (средно t_{max} 1 час на гладно наспроти 2 часа по консумирање храна; и средна C_{max} 129 ± 20.3 nmol/литар на гладно наспроти 98.7 ± 18.6 nmol/литар по консумирање храна), но степенот на апсорпција (AUC) е непроменет. Малото влијание врз стапката на апсорпција не се смета за клинички релевантно и затоа, летрозол може да се зема независно од времето на консумирање храна.

Дистрибуција

Плазматскиот протеин што го врзува летрозолот е приближно 60%, главно со албумин (55%). Концентрацијата на летрозол во еритроцитите е околу 80% од таа плазма. По администрирање на 2.5 mg летрозол означен со ^{14}C , приближно 82% од радиоактивноста во плазмата била непроменето соединение. Затоа, системската изложеност на метаболити е ниска. Летрозол брзо и значително се дистрибуира до

ткивата. Неговиот волумен на дистрибуирање при стабилна состојба е околу 1.87 ± 0.47 l/kg.

Биотрансформација

Метаболичкиот клиренс на фармаколошки неактивен карбинол метаболит е главниот пат на елиминација на летрозол ($CL_m = 2.1$ l/h), но е релативно побавен во споредба со хепатален проток на крв (околу 90 l/h). Откриено е дека цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 се способни за претворање на летрозол во овој метаболит. Формирањето на мали неутврдени метаболити и директна ренална и фекална екскреција играат само мала улога во целокупната елиминација на летрозол. Во рок од 2 недели, по администрирање на 2.5 mg летрозол означен со ^{14}C кај здрави доброволци во постменопауза, $88.2\% + 7.6\%$ од радиоактивноста е пронајдена во урината, а $3.8 + 0.9\%$ во фецесот. Најмалку 75% од радиоактивноста пронајдена во урината до 216 часа ($84.7 + 7.8\%$ од дозата) се припишувала на глюкуронидот на карбинол метаболитот, околу 9% на два неутврдени метаболити и 6% на непроменет летрозол.

Елиминација

Забележаниот краен полуживот на елиминација во плазмата е околу 2 дена. По администрирање на 2.5 mg, ниво на стабилна состојба се постигнувало во рок од 2 до 6 недели. Плазматските концентрации при стабилна состојба се приближно 7 пати повисоки од концентрациите измерени по примање на една доза од 2.5 mg, додека тие се 1.5 до 2 пати повисоки од вредностите во стабилна состојба предвидени од концентрациите измерени по примање на една доза, што укажува на мала нелинеарност во фармакокинетиката на летрозол по секојдневно администрирање на 2.5 mg. Бидејќи нивоата на стабилна состојба се одржуваат со текот на времето, може да се заклучи дека не се врши континуирана акумулација на летрозол.

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на летрозол била пропорционална со дозата по примање на една орална доза до 10 mg (опсег на доза: од 0.01 до 30 mg) и по секојдневно примени дози до 1.0 mg (опсег на доза: од 0.1 до 5 mg). По единична доза од 30 mg примена орално, имало благо надпропорционално зголемување на вредноста за AUC. Надпропорционалноста на дозата веројатно е резултат на заситувањето на метаболичкиот процес на елиминација. Нивоа на стабилна состојба се постигнале по 1 до 2 месеци, со тестирање на сите режими на дозирање (0.1 – 5.0 mg дневно).

Посебни популации

Постари лица

Возраста не влијаела врз фармакокинетиката на летрозол.

Бубрежна дисфункција

Во студија во која биле вклучени 19 доброволци со различни степени на бубрежна функција (24-часовен креатинин клиренс 9-116 ml/min), не е откриено влијание врз фармакокинетиката на летрозол по единична доза од 2.5 mg. Во прилог на горенаведената студија за оценување на влијанието на бубрежната дисфункција врз летрозол, било извршена и коваријантна анализа на податоците од две главни студии (Студија AR/BC2 и Студија AR/BC3). Пресметаниот креатинин клиренс (CL_{Cr}) [опсег на Студија AR/BC2: од 19 до 187 ml/min; опсег на Студија AR/BC3: од 10 до 180 ml/min;] не покажал статистички значителна поврзаност меѓу плазмата на летрозол преку нивоата на стабилна состојба (C_{min}). Понатаму, податоците од Студијата AR/BC2 и Студијата AR/BC3 во метастатски рак на дојка од втор ред не покажале доказ за негативно влијание на летрозол врз CL_{Cr} или нарушување на бубрежната функција. Затоа, не е потребно приспособување на дозата за пациенти со бубрежна дисфункција ($CL_{Cr} > 10$ ml/min). Малку информации се достапни за пациенти со сериозно нарушување на бубрежната функција ($CL_{Cr} < 10$ ml/min).

Дисфункција на црн дроб

Во слична студија која вклучувала субјекти со различни степени на дисфункција на црниот дроб, средните вредности на AUC на доброволците со умерена дисфункција на црниот дроб (Child-Pugh B) биле за 37% повисоки за разлика од кај нормалните субјекти, но сепак во опсегот забележан кај субјекти без нарушена функција. Во студија во која се споредувала фармакокинетиката на летрозол по единечна орална доза кај осум машки субјекти со цироза на црниот дроб и тешка дисфункција на црниот дроб (Child-Pugh C) со онаа на здрави субјекти (N=8), AUC и $t_{1/2}$ се зголемиле за 95 и 187%, соодветно. Така, летрозол треба внимателно да се администрира кај пациенти со тешка дисфункција на црниот дроб, откако ќе се разгледаат ризиците/придобивките кај индивидуалниот пациент.

5.3 Предклинички податоци за сигурност на лекот

Во различни предклинички студии за сигурност на лекот спроведени кај стандардни животински видови, не се пронајдени докази за системска токсичност или токсичност за целен орган.

Летрозол покажал мал степен на акутна токсичност кај глодари изложени на 2000 mg/kg. Кај кучиња, летрозол предизвикал знаци на умерена токсичност при доза од 100 mg/kg.

Оралното администрирање на летрозол кај женски стаорци резултирало во намалување на стапките на парење и бременост и зголемување на преимплантационата загуба.

Во студии за токсичност при повторена доза спроведени кај стаорци и кучиња до 12 месеци, главните наоди можеле да се припишат на фармаколошкото дејство на соединението. Нивото на отсуство на несакани дејства било 0.3 mg/kg кај двата вида.

При *in vitro* и *in vivo* испитувања на мутагениот потенцијал на летрозол не се откриени индикации за каква било генотоксичност.

Во студија за канцерогеност кај стаорци која траела 104 недели, кај машки стаорци не се забележани тумори поврзани со терапијата. Кај женски стаорци, откриена е намалена инциденца на бенигни и малигни млечни тумори при сите дози од Letrozole таблетите.

Во студија за канцерогеност кај глувци која траела 104 недели, кај машки глувци не се забележани тумори поврзани со терапијата. Кај женски глувци, забележано е општо зголемување на инциденцата на бенигни гранулозно-клеточни тумори на јајниците со сите тестирани дози на летрозол. Се сметало дека тие тумори се поврзани со фармаколошката инхибиција на синтезата на естроген и може да се должат на зголемен LH што е резултат на намалување на циркулирачкиот естроген.

Летрозол бил ембриотоксичен и фетотоксичен кај бремени стаорци и зајаци по орално администрирање при клинички релевантни дози. Кај стаорци што имале живи фетуси, имало зголемување на инциденцата на фетални малформации, вклучувајќи и деформации на глава и цервикална/централна вертебрална фузија. Кај зајаци не е забележано зголемување на фетални малформации. Не е познато дали ова било индиректна последица на фармаколошките последици (инхибиција на биосинтеза на естроген) или директно дејство на лекот (видете точки 4.3 и 4.6).

Предклиничките наоди биле ограничени на оние поврзани со познатото фармаколошко дејство, кои се единствената безбедносна загриженост за човековата

употреба добиена од студиите спроведени кај животни.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблета:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Хипромелоза Тип 2910
Микрокристална целулоза
Натриум скроб гликолат Тип А
Колоиден безводен силициум
Магнезиум стеарат

Филм обложување (*Opadry 03B82927* жолта):

Хипромелоза 6 ср Е464
Титаниум диоксид Е171
Жолт железен оксид Е172
Макрогол 400
Талк Е553b

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на контејнерот

Блистер кој се состои од безбојна фолија од 250μ поливинил хлорид (ПВЦ) обложен со 90 gsm поливинилиден хлорид (PVdC) и обична 25μ алуминиумска фолија.

LetrozoleAccord™ таблетите се спакувани во блистери во пакување од 10 таблети, 14 таблети, 28 таблети, 30 таблети, 50 таблети, 60 таблети, 84 таблети, 90 таблети, 98 таблети или 100 таблети. Производот не се продава во сите големи на пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните услови.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр.31, 1000 Скопје Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

