

- Kreiptasi siekiant suderinti preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio informaciją,
- rinkodaros teisės turėtojo siūloma preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio informacija buvo įvertinta remiantis pateiktais dokumentais ir komitete vykusia moksline diskusija,

CHMP rekomendavo pakeisti Femara ir susijusių pavadinimų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede (žr. I priedą), rinkodaros teises.

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklintas ir pakuotės lapelis

Pastaba. Ši PCS, ženklinimo ir pakuotės lapelio versija galioja Komisijos sprendimo priėmimo metu.

Po Komisijos sprendimo priėmimo, Šalies Narės kompetentingos institucijos kartu su Referencine Šalimi Nare prireikus atnaujins preparato informaciją. Dėl to ši PCS, ženklinimas ir pakuotės lapelis nebūtinai atitinka galiojantį tekstą.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

{Sugalvotas pavadinimas} ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) stiprumas farmacinė forma
[Žr. I priedą įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- Adjuvantinis ankstyvo invazinio krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių, gydymas moterims po menopauzės.
- Tėstinis adjuvantinis nuo hormonų priklausomo invazinio krūties vėžio gydymas po menopauzės moterims, kurioms prieš tai 5 metus taikytas įprastinis adjuvantinis gydymas tamoksifenu.
- Pirmiausia pasirenkamas progresavusio nuo hormonų priklausomo krūties vėžio gydymas moterims po menopauzės.
- Progresavusio krūties vėžio gydymas po natūralios arba dirbtiniu būdu sukeltos pomenopauzinės endokrininės būklės moterims, kurios anksčiau buvo gydytos antiestrogenais, tuo atveju, jeigu vėžys atsinaujina arba progresuoja.
- Neoadjuvantinis HER-2 neigiamo krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių, gydymas moterims po menopauzės tuo atveju, jei chemoterapija ir nedelsiamas chirurginis gydymas netinka.

Krūties vėžio, kuriame hormoninių receptorių nėra, gydymo šiuo vaistiniu preparatu veiksmingumas neįrodytas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusioms, įskaitant senyvas, pacientėms

Rekomenduojama kartą per parą vartojama {Sugalvotas pavadinimas} dozė yra 2,5 mg. Senyvos pacientės dozės keisti nereikia.

Jei vėžys progresavęs arba metastazavęs, gydymą {Sugalvotas pavadinimas} reikia tęsti tol, kol naviko progresavimas tampa akivaizdus.

Skiriant adjuvantinį ar tėstinį adjuvantinį gydymą, {Sugalvotas pavadinimas} reikia vartoti 5 metus arba tol, kol navikas atsinaujina.

Jei skiriamas adjuvantinis gydymas, galima apsvarstyti nuoseklaus gydymo schemą (2 metus vartojama letrozolo, po to 3 metus tamoksifeno) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Neoadjuvantinio gydymo atveju {Sugalvotas pavadinimas} gali būti vartojama 4-8 mėnesius, siekiant nustatyti optimalų naviko sumažėjimą. Jei reakcija nėra adekvati, gydymą {Sugalvotas pavadinimas}

reikia nutraukti bei suplanuoti operacinį gydymą ir (arba) su paciente aptarti kitokio gydymo galimybes.

Vaikų populiacija

{Sugalvotas pavadinimas} vaikams ir paaugliams vartoti nerekomenduojama. {Sugalvotas pavadinimas} saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 17 metų nenustatytas. Duomenų yra nedaug, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientėms, kurios serga inkstų nepakankamumu ir kurių kreatinino klirensas yra ≥ 10 ml/min., {Sugalvotas pavadinimas} dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacienčių, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 10 ml/min., gydymą nepakanka (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (A arba B pagal Child-Pugh), {Sugalvotas pavadinimas} dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacienčių, kurioms yra sunkus kepenų nepakankamumas, gydymą nepakanka. Ligones, kurioms yra sunkus kepenų nepakankamumas (C pagal Child-Pugh), būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

{Sugalvotas pavadinimas} reikia vartoti per burną ir galima vartoti valgant arba nevalgant.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Premenopauzinė endokrininė būklė.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Menopauzinė būklė

Moterims, kurių menopauzinė būklė nėra aiški, prieš pradedant gydymą {Sugalvotas pavadinimas} būtina ištirti liuteinizuojančio hormono (LH), folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir (arba) estradiolio koncentraciją. {Sugalvotas pavadinimas} gali vartoti tik moterys, esančios pomenopauzinėje endokrininėje būklėje.

Inkstų funkcijos sutrikimas

{Sugalvotas pavadinimas} tyrimų su pakankamu kiekiu pacienčių, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 10 ml/min., neatlikta. Prieš skiriant {Sugalvotas pavadinimas}, būtina atidžiai įvertinti galimą riziką ir naudą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientėms, kurioms buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C pagal Child-Pugh), sisteminė ekspozicija ir galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug dvigubai didesnis nei atitinkami sveikų savanorių rodmenys. Dėl šios priežasties tokias ligones būtina atidžiai stebėti (žr. 5.2 skyrių).

Poveikis kaulams

{Sugalvotas pavadinimas} yra stipraus poveikio estrogenų koncentraciją mažinantis preparatas. Moterims, kurios sirgo osteoporoze ir (arba) turėjo kaulų lūžių arba kurioms yra padidėjusi osteoporozės rizika, prieš adjuvantinį ir tęstinį adjuvantinį gydymą letrozolu reikia tinkamai nustatyti mineralinį kaulų tankį bei jį stebėti gydymo metu ir po jo. Reikia pradėti tinkamą osteoporozės gydymą ar profilaktiką bei pacientę atidžiai stebėti. Jei skiriamas adjuvantinis gydymas, galima apsvarstyti nuoseklaus gydymo schemą (2 metus vartojama letrozolo, po to 3 metus tamoksifeno), atsižvelgiant į pacientės saugumo savybes (žr. 4.2, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Kiti įspėjimai

{Sugalvotas pavadinimas} nerekomenduojama vartoti kartu su tamoksifenu, kitais antiestrogenais ar preparatais, kuriuose yra estrogenų, kadangi šios medžiagos gali silpninti farmakologinį letrozolo poveikį (žr. 4.5 skyrių).

Tabletėse yra laktozės, todėl {Sugalvotas pavadinimas} nerekomenduojama vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, sunkus laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Letrozolo metabolizmą iš dalies sukelia CYP2A6 ir CYP3A4. Cimetidinas, t. y. silpnas nespecifinio poveikio CYP450 fermentų inhibitorius, letrozolo koncentracijos plazmoje neveikia. Stiprių CYP450 inhibitorių poveikis nėra žinomas.

Iki šiol klinikinių duomenų apie {Sugalvotas pavadinimas} vartojimą kartu su estrogenais ar kitais antivėžiniais preparatais, išskyrus tamoksifeną, nėra. Tamoksifenas, kitokie antiestrogenai arba preparatai, kuriuose yra estrogenų, gali silpninti farmakologinį letrozolo poveikį. Be to, nustatyta, kad kartu su tamoksifenu vartojamo letrozolo koncentracija plazmoje gerokai sumažėja. Letrozolo nerekomenduojama vartoti kartu su tamoksifenu, kitokiais antiestrogenais ar estrogenais.

In vitro letrozolas slopina citochromo P450 izofermentus 2A6 ir (vidutiniškai) 2C19, tačiau klinikinė tokio poveikio reikšmė nėra žinoma. Dėl šios priežasties letrozolo reikia skirti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kurių eliminacija daugiausia priklauso nuo minėtų izofermentų ir kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., fenitoinu, klopidoireliu).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Moterys, kurioms yra perimenopauzinė būklė arba kurios yra vaisingo amžiaus

{Sugalvotas pavadinimas} galima vartoti tik toms moterims, kurioms nustatyta neabejotina pomenopauzinė būklė (žr. 4.4 skyrių). Kadangi gauta pranešimų apie moterų kiaušidžių funkcijos atsinaujinimą gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu, nepaisant neabejotinos pomenopauzinės būklės pradedant gydymą, jei reikia, gydytojas su paciente turi aptarti tinkamą kontracepciją.

Nėštumas

Remiantis patyrimu su žmonėmis, kai pastebėti pavieniai apsigimimų (lūpų suaugimas, neaiškūs lyties organai) atvejai, {Sugalvotas pavadinimas}, vartojamas nėštumo metu, sukelia apsigimimų. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

{Sugalvotas pavadinimas} negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar letrozolas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

{Sugalvotas pavadinimas} negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Farmakologinis letrozolo poveikis yra dėl aromatazės slopinimo pasireiškiantis estrogenų susidarymo mažėjimas. Moterims, kurioms yra premenopauzė, estrogenų sintezės slopinimas dėl grįžamojo ryšio sukelia gonadotropino (LH, FSH) koncentracijos padidėjimą. Dėl padidėjusios FSH koncentracijos stimuliuojamas folikulų augimas ir gali pasireikšti ovuliacija.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

{Sugalvotas pavadinimas} gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kadangi vartojant {Sugalvotas pavadinimas} buvo nuovargio ir svaigulio atvejų bei nedažnai pasireiškė somnolencija,

vairuoti ir valdyti mechanizmus būtina atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

{Sugalvotas pavadinimas} nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas daugiausia remiantis duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų atsirado apytiksliai ne daugiau kaip trečdaliui pacienčių, kurios {Sugalvotas pavadinimas} buvo gydomos nuo metastazavusio vėžio, ir maždaug 80% ligonių, kurioms buvo skiriamas adjuvantinis gydymas, įskaitant testinį adjuvantinį gydymą. Dauguma nepageidaujamų reakcijų atsirado per kelias pirmąsias gydymo savaites.

Klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo karščio pylimas, hipercholesterolemija, artralgija, nuovargis, sustiprėjęs prakaitavimas ir pykinimas.

Svarbios papildomos nepageidaujamos reakcijos, galinčios pasireikšti vartojant {Sugalvotas pavadinimas}, yra skeleto sutrikimai, pvz., osteoporozė ir (arba) kaulų lūžiai, bei kardiovaskuliniai sutrikimai (įskaitant cerebrovaskulinius ir tromboembolinius reiškinius). Šių nepageidaujamų reakcijų dažnio apibūdinimas pateiktas 1 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos lentelės forma

{Sugalvotas pavadinimas} nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas daugiausia remiantis duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu.

Duomenų apie 1 lentelėje išvardytas nepageidaujamas reakcijas gauta klinikinių tyrimų metu ir po {Sugalvotas pavadinimas} pasirodymo rinkoje.

1 lentelė

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį (dažnesnės nurodytos pirmiau), naudojant tokį atvejų apibūdinimą: labai dažni ($\geq 10\%$), dažni (nuo $\geq 1\%$ iki $< 10\%$), nedažni (nuo $\geq 0,1\%$ iki $< 1\%$), reti (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$), labai reti ($< 0,01\%$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Infekcijos ir infestacijos	
Nedažni	Šlapimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Nedažni	Naviko skausmas ¹
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Leukopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis	Anafilaksinė reakcija
nežinomas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Hipercholesterolemija
Dažni	Anoreksija, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Depresija
Nedažni	Nerimas (įskaitant nervingumą), irzlumas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmas, galvos svaigimas
Nedažni	Somnolencija, nemiga, atminties pablogėjimas, dizesteziya (įskaitant paresteziya, hipoesteziya), skonio pojūčio sutrikimas, cerebrovaskulinis sutrikimas
Akių sutrikimai	
Nedažni	Katarakta, akies dirginimas, matomo vaizdo neryškumas
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Palpitacija ¹ , tachikardija, išeminiai širdies reiškiniai (įskaitant naują ar pasunkėjusią

	anginą, anginą, kurią reikia gydyti chirurginiu būdu, miokardo infarktą ir miokardo išemiją)
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	Karščio pylimas
Dažni	Hipertenzija
Nedažni	Tromboflebitas (įskaitant paviršinį ir giliųjų venų tromboflebitą)
Reti	Plaučių embolija, arterijos trombozė, cerebrovaskulinis infarktas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dispėja, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Pykinimas, dispepsija ¹ , vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas
Nedažni	Burnos džiūvimas, stomatitas ¹
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nedažni	Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas
Dažnis	Hepatitis
nežinomas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Sustiprėjęs prakaitavimas
Dažni	Alopecija, išbėrimas (įskaitant eritematozinį, makulopapulinį, panašų į psoriazę ir pūslinį išbėrimą), odos sausumas
Nedažni	Niežulys, dilgėlinė
Dažnis	Angioneurozinė edema, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
nežinomas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Artralgija
Dažni	Mialgija, kaulų skausmas ¹ , osteoporozė, kaulų lūžiai
Nedažni	Artritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Šlapinimosi padažnėjimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažni	Kraujavimas iš makšties
Nedažni	Išskyros iš makšties, makšties sausumas, krūtų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis (įskaitant asteniją, bendrąjį negalavimą)
Dažni	Periferinė edema
Nedažni	Bendroji edema, gleivinės sausumas, troškulys, karščiavimas
Tyrimai	
Dažni	Kūno svorio didėjimas
Nedažni	Kūno svorio mažėjimas

¹ Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tik pacientėms, sirgusioms metastazavusiu vėžiu

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos, skiriant adjuvantinį gydymą, atsirado reikšmingai skirtingu dažniu. Toliau esančiose lentelėse pateikiama informacija apie reikšmingus skirtumus, nustatytus taikant {Sugalvotas pavadinimas} ir tamoksifeno monoterapiją bei nuoseklaus gydymo {Sugalvotas pavadinimas} ir tamoksifenu atveju.

2 lentelė Adjuvantinė monoterapija {Sugalvotas pavadinimas} ir monoterapija tamoksifenu: nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis reikšmingai skyrėsi

	{Sugalvotas pavadinimas}, poveikio dažnis	Tamoksifenas, poveikio dažnis
Kaulų lūžimai	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporozė	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Tromboemboliniai reiškiniai	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Miokardo infarktas	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometriumo hiperplazija / endometriumo vėžys	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Pastaba. Gydomo trukmės mediana - 60 mėnesių. Pranešinėjimo laikotarpis apėmė gydymo laikotarpį ir 30 dienų po jo nutraukimo. Procentai skliausteliuose atspindi reiškinį dažnį bet kuriuo laikotarpiu po atsitiktinių imčių sudarymo, įskaitant tyrimo laikotarpį po gydymo. Stebėjimo trukmės mediana buvo 73 mėnesiai.		

3 lentelė Nuoseklus gydymas ir monoterapija {Sugalvotas pavadinimas}: nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis reikšmingai skyrėsi

	{Sugalvotas pavadinimas} monoterapija	{Sugalvotas pavadinimas} - >tamoksifenas	Tamoksifenas- >{Sugalvotas pavadinimas}
Kaulų lūžimai	9,9%	7,6%*	9,6%
Proliferacinės endometriumo ligos	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemija	52,5%	44,2%*	40,8%*
Karščio pylimas	37,7%	41,7%**	43,9%**
Kraujavimas iš makšties	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Reikšmingai rečiau nei monoterapijos {Sugalvotas pavadinimas} atveju ** Reikšmingai dažniau nei monoterapijos {Sugalvotas pavadinimas} atveju Pastaba. Pranešinėjimo laikotarpis apėmė gydymo laikotarpį ir 30 dienų po jo nutraukimo.			

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies nepageidaujamos reakcijos

Adjuvantinio gydymo atveju, be duomenų, pateiktų 2 lentelėje, gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus reiškinius, atsiradusius vartojant atitinkamai {Sugalvotas pavadinimas} ir tamoksifeno (gydymo trukmės mediana buvo 60 mėnesių ir 30 dienų): krūtinės angina, kurią reikėjo gydyti chirurginiu būdu (1,0% ir 1,0%), širdies nepakankamumas (1,1% ir 0,6%), hipertenzija (5,6% ir 5,7%), cerebrovaskuliniai sutrikimai/praeinantis išemijos priepuolis (2,1% ir 1,9%).

Tęstinio adjuvantinio gydymo atveju gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus reiškinius, atsiradusius vartojant atitinkamai {Sugalvotas pavadinimas} (gydymo trukmės mediana 5 metai) ir placebo (vartojimo trukmės mediana 3 metai): angina, kurią reikėjo gydyti chirurginiu būdu (0,8% ir 0,6%), nauja ar pasunkėjusi angina (1,4% ir 1,0%), miokardo infarktas (1,0% ir 0,7%), tromboemboliniai reiškiniai* (0,9% ir 0,3%), insultas/praeinantis išemijos priepuolis* (1,5% ir 0,8%).

Reiškinų, pažymėtų simboliu „*“, dažnis dviejose gydymo grupėse statistiškai reikšmingai skyrėsi.

Skeleto nepageidaujamos reakcijos

Su poveikiu skeletui susiję saugumo duomenys adjuvantinio gydymo atveju pateikti 2 lentelėje.

Tęstinio adjuvantinio gydymo atveju reikšmingai didesniai skaičiai pacienčių, vartojusių {Sugalvotas pavadinimas}, atsirado kaulų lūžių ar osteoporozė (kaulų lūžiai 10,4%, osteoporozė 12,2%), palyginti su placebo vartojusiomis ligonėmis (atitinkamai 5,8% ir 6,4%). {Sugalvotas pavadinimas} vartojimo trukmės mediana buvo 5 metai, placebo - 3 metai.

4.9 Perdozavimas

Gauta pavienių pranešimų apie {Sugalvotas pavadinimas} perdozavimo atvejus.

Specifinio perdozavimo gydymo nėra, skiriamas simptominis ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – endokrininę sistemą veikiantys preparatai, hormonų antagonistai ir susiję preparatai, aromatazės inhibitoriai, ATC kodas – L02BG04

Farmakodinaminis poveikis

Estrogenų sukeliama naviko augimo stimuliavimo blokada yra būtina sąlyga naviko, kurio audinio augimas priklauso nuo estrogenų, reakcijai į gydymą sukelti, jei taikomas endokrininę sistemą veikiantis gydymas. Po menopauzės moterų organizme estrogenai daugiausia gaminami veikiant fermentui aromatazei, kuris antinksčių androgenus (visų pirma androstenedioną ir testosteroną) verčia estrogenais (estronu ir estradioliu). Vadinasi, specifškai užslopinus fermentą aromatazę, galima slopinti estrogenų biosintezę periferiniuose audiniuose bei naviko audinyje.

Letrozolas yra nesteroidinis aromatazės inhibitorius. Aromatazę jis slopina konkurenciniu būdu prisijungdamas prie jo citochromo P 450 hemo, todėl estrogeno biosintezė mažėja visuose audiniuose, kuriuose šio fermento yra.

Nustatyta, kad sveikoms moterims po menopauzės vienkartinė 0,1 mg, 0,5 mg ar 2,5 mg letrozolo dozė estrono ir estradiolio koncentraciją serume nuo pradinio rodmens sumažina atitinkamai 75%, 78% ir 78%. Stipriausias slopinamasis poveikis pasireiškia per 48-78 val.

Visoms tirtoms pomenopauziniu laikotarpiu progresuojančių krūties vėžio sirgusioms moterims 0,1-5 mg letrozolo paros dozė estradiolio, estrono ir estrono sulfato koncentraciją plazmoje nuo pradinio rodmens sumažina 75-95%. Vartojant 0,5 mg ar didesnę dozę, estrono ir estrono sulfato koncentracija plazmoje būna mažesnė už tą, kurią įmanoma nustatyti, vadinasi, vartojant tokias dozes, estrogenų sintezę slopinama labiau. Visoms tirtoms pacientėms estrogenų sintezę letrozolas slopino visu gydymo juo laikotarpiu.

Letrozolas aromatazės aktyvumą slopina labai specifškai. Steroidinių hormonų sintezę antinksčiuose nesutrunka. Pacientėms, pomenopauziniu laikotarpiu gydytoms 0,1-5 mg letrozolo paros doze, kliniškai reikšmingų kortizolio, aldosterono, 11-deoksikortizolio, 17-hidroksiprogesterono bei AKTH koncentracijos plazmoje ir renino aktyvumo plazmoje pokyčių nepastebėta. Po 6 ir 12 gydymo letrozolu savaitės (vartota 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ar 5 mg paros dozė) atlikus AKTH stimuliavimo testą, nustatyta, kad aldosterono ar kortizolio gamyba nesumažėjo. Vadinasi, papildomai vartoti gliukokortikoidų ir mineralkortikoidų nereikia.

Sveikoms moterims, pomenopauziniu laikotarpiu išgėrusioms vieną 0,1 mg, 0,5 mg ar 2,5 mg letrozolo dozę, androgenų (androstenediono ir testosterono) koncentracija plazmoje nekito. Androstenediono koncentracija nekito ir moterų, pomenopauziniu laikotarpiu vartojusių 0,1-5 mg letrozolo paros dozę, plazmoje. Tai rodo, kad, užblokovus estrogenų biosintezę, androgenų pirmtakų organizme nesikaupia. Letrozolu gydomų pacienčių LH ir FSH koncentracija plazmoje bei skydliaukės funkcija (remiantis TSH, T4, ir T3 pasisavinimo tyrimų duomenimis) nepakito.

Adjuvantinis gydymas

BIG 1-98 tyrimas

BIG 1-98 buvo daugiacentris dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau kaip 8 000 moterų, pomenopauziniu laikotarpiu sirgusių ankstyvų krūties vėžio, kuriame buvo estrogenų receptorių. Atsitiktinai parinkus buvo skirta viena iš šių gydymo schemų: A. tamoksifenas 5 metus,

B. {Sugalvotas pavadinimas} 5 metus, C. tamoksifenas 2 metus, po to {Sugalvotas pavadinimas} 3 metus, D. {Sugalvotas pavadinimas} 2 metus, po to tamoksifenas 3 metus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos pasireiškimo (IBLP), antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki nutolusių metastazių atsiradimo (LINMA), išgyvenamumas iki tolimojo ligos išplitimo (IITLI), bendrasis išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be sisteminio ligos pasireiškimo (IBSLP), invazinio kitos krūties vėžio pasireiškimas bei laikas iki krūties vėžio atsinaujinimo.

Veiksmingumo rezultatai (stebėjimo mediana – 26 mėnesiai ir 60 mėnesių)

4 lentelėje pateikti duomenys atspindi pirminės pagrindinės analizės (PPA) rezultatus ir apima monoterapijos grupių (A ir B grupės) bei dviejų grupių, kur gydymas keistas (C ir D grupės), duomenis (atitinkamai gydymo trukmės mediana 24 mėnesiai, stebėjimo trukmės mediana 26 mėnesiai ir gydymo trukmės mediana 32 mėnesiai, stebėjimo trukmės mediana 60 mėnesių).

5 metų laikotarpiu IBLP dažnis buvo 84% vartojant {Sugalvotas pavadinimas} ir 81,4% vartojant tamoksifeno.

4 lentelė Pirminė pagrindinė analizė: išgyvenamumas be ligos pasireiškimo ir bendrasis išgyvenamumas (ITT populiacija), stebėjimo mediana 26 mėnesiai ir 60 mėnesių

	Pirminė pagrindinė analizė					
	Stebėjimo mediana 26 mėnesiai			Stebėjimo mediana 60 mėnesių		
	{Sugalvotas pavadinimas} N=4003	Tamoksifenas N=4007	RS ¹ (95% PI) P	{Sugalvotas pavadinimas} N=4003	Tamoksifenas N=4007	RS ¹ (95% PI) P
Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo (pagrindinė) - reiškiniai (protokolinis apibūdinimas ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Bendrasis išgyvenamumas (antrinė)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Mirčių skaičius						

RS = rizikos santykis; PI = pasikliautiniai intervalai

¹ Log rank testas, stratifikuota pagal atsitiktinių imčių grupes ir ankstesnę chemoterapiją (taip/ne)

² IBLP reiškiniai: lokalus regioninis atsinaujinimas, nutolusios metastazės, invazinis kitos krūties vėžys, antras (ne krūties) pirminis vėžinis susirgimas, mirtis nuo bet kokios priežasties be ankstesnių su vėžiu susijusių reiškinų atsiradimo

Rezultatai (stebėjimo mediana – 73 mėnesiai) (tik monoterapijos grupės)

5 lentelėje pateikiami monoterapijos grupių analizės (MGA) metu gauti atnaujinti ilgalaikiai {Sugalvotas pavadinimas} ir tamoksifeno monoterapijos veiksmingumo duomenys (adjuvantinio gydymo trukmės mediana 5 metai).

5 lentelė Monoterapijos grupių analizė: išgyvenamumas be ligos pasireiškimo ir bendrasis išgyvenamumas (ITT populiacija), stebėjimo mediana 73 mėnesiai

	{Sugalvotas pavadinimas	Tamoksifenas N=2459	Rizikos santykis ¹ (95% PI)	P reikšmė
Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo (pagrindinė) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Laikas iki nutolusių metastazių atsiradimo (antrinė)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Bendrasis išgyvenamumas (antrinė) - mirtys	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Kritinė IBLP analizė ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Kritinė BI analizė ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Log rank testas, stratifikuota pagal atsitiktinių imčių grupes ir ankstesnę chemoterapiją (taip/ne)

² IBLP reiškiniai: lokalus regioninis atsinaujinimas, nutolusios metastazės, invazinis kitos krūties vėžys, antras (ne krūties) pirminis vėžinis susirgimas, mirtis nuo bet kokios priežasties be ankstesnių su vėžiu susijusių reiškinų atsiradimo.

³ Tamoksifeno grupės duomenų kritinės analizės metu vertinti duomenys, gauti iki datos, kai selektyviai buvo pradėta vartoti letrozolo

Nuoseklus gydymo analizė (NGA)

Nuoseklus gydymo analizė (NGA) siekta atsakyti į antrąją pagrindinę BIG 1-98 klausimą, t. y. ar nuoseklus gydymas tamoksifenu ir letrozolu yra pranašesnis už monoterapiją. Nuoseklus gydymo ir monoterapijos grupėse IBLP, BI, IBSLP ar IITLI reikšmingai nesiskyrė (6 lentelė).

6 lentelė Nuoseklus gydymo analizė: išgyvenamumas be ligos pasireiškimo, vartojant letrozolo kaip pradinio endokrininę sistemą veikiančio preparato (NGA gydymo keitimo populiacija)

	N	Reiškinų skaičius ¹	Rizikos santykis ²	(97,5% pasikliautiniai intervalai)	Cox modelis P-reikšmė
[Letrozolas →]Tamoksifenas	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozolas	1463	178			

1 Protokolinis apibūdinimas, įskaitant antrą ne krūties pirminį vėžį, po keitimo / po dvejų metų

2 Koreguota pagal taikytą chemoterapiją

Atlikus visus STA po atsitiktinių imčių sudarymo porinius palyginimus, reikšmingų IBLP, BI, IBSLP ar IITLI skirtumų nenustatyta (7 lentelė).

7 lentelė Nuoseklaus gydymo analizė po atsitiktinių imčių sudarymo (NGA-R): išgyvenamumas be ligos pasireiškimo (ITT NGA-R populiacija)

	Letrozolas → Tamoksifenas	Letrozolas
Pacienčių skaičius	1540	1546
Skaičius pacienčių, kurioms atsirado IBLP reiškinių (protokolinis apibūdinimas)	236	248
Rizikos santykis ¹ (99% PI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrozolas → Tamoksifenas	Tamoksifenas ²
Pacienčių skaičius	1540	1548
Skaičius pacienčių, kurioms atsirado IBLP reiškinių (protokolinis apibūdinimas)	236	269
Rizikos santykis ¹ (99% PI)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ Koreguota pagal taikytą chemoterapiją (taip/ne)		
² 624 (40%) pacientės po tamoksino grupės atkodavimo 2005 m. selektyviai pradėjo vartoti letrozolo		

D2407 tyrimas

D2407 tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, daugiacentris, poregistracinis saugumo tyrimas, kuriuo siekta palyginti adjuvantinio gydymo letrozolu ir tamoksifenu poveikį mineraliniam kaulų tankiui (MKT) ir lipidų koncentracijai serume. Iš viso tyrime dalyvavo 262 moterys, kurios arba 5 metus vartojo letrozolo, arba 2 metus tamoksifeno ir po to 3 metus letrozolo.

Po 24 mėnesių pagrindinė vertinamoji baigtis juosmeninių slankstelių (L2-L4) MKT skyrėsi statistiškai reikšmingai: letrozolo vartojusių pacienčių grupėje sumažėjo (mediana 4,1%), o vartojant tamoksifeno - padidėjo (mediana 0,3%).

2 metų laikotarpiu osteoporozės neatsirado nė vienai pacientei, kurios pradinis MKT buvo normalus, ir tik 1 ligonei, kuriai prieš tyrimą buvo osteopenija (T rodmuo 1,9) (centrinės peržiūros vertinimas).

Poveikis visos šlaunies MKT buvo panašus į poveikį juosmeninių slankstelių MKT, tačiau skirtumas buvo mažesnis.

Reikšmingo lūžimų dažnio skirtumo gydymo grupėse nebuvo (15% letrozolo ir 17% tamoksifeno vartojusių pacienčių grupėse).

Tamoksifeno vartojusių pacienčių grupėje bendrojo cholesterolio koncentracijos sumažėjimo mediana po 6 mėnesių buvo 16% (palyginti su pradiniu rodmeniu), panašus sumažėjimas stebėtas ir vėlesnių apsilankymų metu (iki 24 mėnesio). Letrozolo vartojusių pacienčių grupėje bendrojo cholesterolio koncentracijos sumažėjimo mediana laiko atžvilgiu buvo reliatyviai stabili, skirtumas bet kuriuo laikotarpiu buvo statistiškai reikšmingas tamoksifeno naudai.

Tėstinis adjuvantinis gydymas (MA-17)

Daugiacentrio dvigubai koduoto atsitiktinių imčių placebo kontroliuoto tyrimo (MA-17) metu daugiau negu 5 100 moterų, kurios pomenopauziniu laikotarpiu sirgo pirminiu krūties vėžiu (vėžiniame audinyje hormoninių receptorių buvo arba jų buvimas netirtas) ir kurios buvo baigusios adjuvantinį gydymą tamoksifenu (trukusį 4,5-6 metus), buvo suskirstytos į atsitiktines imtis ir 5 metus vartojo arba {Sugalvotas pavadinimas}, arba placebo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos pasireiškimo, apibūdinamas kaip laikotarpis nuo atsitiktinių imčių sudarymo iki anksčiausio lokalaus regioninio atsinaujinimo, nutolusių metastazių ar kitos krūties vėžio atsiradimo.

Pirmosios suplanuotos tarpinės analizės metu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo maždaug 28 mėnesiai, 25% pacienčių buvo stebimos mažiausiai 38 mėnesius), nustatyta, kad {Sugalvotas pavadinimas} reikšmingai (42%), palyginti su placebo poveikiu, sumažina krūties vėžio atsinaujinimo riziką (RS 0,58; 95% PI 0,45, 0,76; $P=0,00003$). Palankesnis letrozolo poveikis pasireiškė nepriklausomai nuo limfmazgių būklės. Bendrasis išgyvenamumas reikšmingai nesiskyrė (vartojant {Sugalvotas pavadinimas} – 51 mirtis, vartojant placebo - 62; RS 0,82; 95% PI 0,56, 1,19).

Atsižvelgiant į gautus duomenis, po pirmosios tarpinės analizės, tyrimas buvo atkoduotas ir tęsiamas kaip atviras tyrimas. Placebo vartojusios pacientės galėjo pradėti vartoti {Sugalvotas pavadinimas} laikotarpiu iki 5 metų. Daugiau kaip 60% tinkamų ligonių (t.y. pacienčių, kurioms atkodavimo metu liga nebuvo pasireiškusi) pradėjo vartoti {Sugalvotas pavadinimas}. Į galutinę analizę buvo įtraukti 1 551 moters, kuri po adjuvatinio gydymo tamoksifenu pabaigos vietoj placebo pradėjo vartoti {Sugalvotas pavadinimas}, duomenys (placebo vartojimo mediana buvo 31 mėnuo, ribos 12-106 mėnesiai). Po gydymo pakeitimo {Sugalvotas pavadinimas} vartojimo mediana buvo 40 mėnesių.

Galutinės analizės metu (stebėjimo laikotarpio mediana buvo 62 mėnesiai) patvirtinta, kad {Sugalvotas pavadinimas} reikšmingai sumažina krūties vėžio atsinaujinimo riziką.

8 lentelė Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo ir bendrasis išgyvenamumas (modifikuota ITT populiacija)

	Stebėjimo mediana 28 mėnesiai			Stebėjimo mediana 62 mėnesiai		
	Letrozolas N=2582	Placebas N=2586	RS (95% PI) ² P reikšmė	Letrozolas N=2582	Placebas N=2586	RS (95% PI) ² P reikšmė
Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo						
Reiškiniai	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 metų IBLP dažnis	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo, įskaitant mirtį nuo bet kokios priežasties						
Reiškiniai	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
5 metų IBLP dažnis	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Nutolusios metastazės						
Reiškiniai	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Bendrasis išgyvenamumas						
Mirtys	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Mirtys ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas

¹ Kai tyrimas 2003 m. buvo atkoduotas, 1551 pacientė, atsitiktiniu būdu įtraukta į placebo grupę (60% pacienčių, kurioms gydymą buvo galima keisti, t. y. kurioms liga nepasireiškė), pradėjo vartoti letrozolo (laiko po atsitiktinių imčių sudarymo mediana buvo 31 mėnuo). Šioje analizėje į selektyvų gydymo keitimą neatsižvelgta.

² Stratifikuota pagal receptorių būklę, limfmazgių būklę ir ankstesnę adjuvantinę chemoterapiją.

³ Protokolinis išgyvenamumo be ligos pasireiškimo reiškinių apibūdinimas: lokalus regioninis atsinaujinimas, nutolusių metastazių ar kitos krūties vėžio atsiradimas.

⁴ Žvalgomoji analizė, neįtraukiant stebėjimo iki gydymo keitimo (jei jis buvo) duomenų placebo grupėje.

⁵ Stebėjimo mediana 62 mėnesiai.

⁶ Stebėjimo iki gydymo keitimo (jei jis buvo) mediana 37 mėnesiai.

MA-17 kaulų subtyrimo, kuriame dalyvavusios pacientės kartu vartojo kalcio ir vitamino D papildų, metu nustatyta, kad MKT, palyginti su pradiniu rodmeniu, labiau sumažėjo {Sugalvotas pavadinimas} vartojusių pacienčių grupėje, palyginti su vartojusiomis placebo. Vienintelis statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas po 2 metų, analizuojant bendrąjį šlaunikaulio MKT (sumažėjimo mediana 3,8% vartojant letrozolo, ir 2,0% vartojant placebo).

MA-17 lipidų subtyrimo metu reikšmingo bendrojo cholesterolio ar bet kurios lipidų frakcijos koncentracijos skirtumo letrozolo ir placebo vartojusių ligonių grupėse nenustatyta.

Atnaujintos gyvenimo kokybės subtyrimo analizės metu reikšmingų skirtumų gydymo grupėse, atsižvelgiant į apibendrintą fizinių ar psichinių komponentų įvertinimą ar į bet kurią SF-36 skalės punkto įvertinimą, nenustatyta. Analizuojant MNQOL skalės įvertinimą, nustatyta, kad reikšmingai daugiau moterų, vartojusių {Sugalvotas pavadinimas}, palyginti su vartojusiomis placebo, pasireiškė (paprastai pirmaisiais gydymo metais) estrogenų stokos sukeltų simptomų: karščio pylimas ir makšties džiūvimas. Simptomas, kuris atsirado daugumai abiejų grupių pacienčių, tačiau reikšmingai dažniau vartojant {Sugalvotas pavadinimas}, buvo raumenų skausmas.

Neoadjuvantinis gydymas

Dvigubai koduoto tyrimo (P024) metu 337 po menopauzės krūtų vėžio sergusios moterys buvo suskirstytos į atsitiktines imtis ir 4 mėnesius vartojo arba 2,5 mg {Sugaltotas pavadinimas} dozę, arba tamoksifeno. Tyrimo pradžioje visų pacienčių naviko stadija buvo T2-T4c, N0-2, M0, ER ir (arba) PgR teigiamas, nė viena ligonei nebuvo numatytas krūtų išsaugantis chirurginis gydymas. Remiantis klinikiniu ištyrimu, objektyvi reakcija į gydymą pasireiškė 55% {Sugaltotas pavadinimas} vartojusių moterų ir 36% tamoksifenu gydytų pacienčių ($P<0,001$). Šie duomenys nuosekliai buvo patvirtinti ultragarsiniu tyrimu (35% {Sugaltotas pavadinimas} ir 25% tamoksifeno vartojusių pacienčių, $P=0,04$) bei mamografija (34% {Sugaltotas pavadinimas} ir 16% tamoksifeno vartojusių pacienčių, $P<0,001$). Krūtų išsaugotas gydymas buvo taikytas iš viso 45% tamoksifeno vartojusių pacienčių ir 35% tamoksifenu gydytų ligonių ($P=0,02$). 4 mėnesių ikioperacinio gydymo laikotarpiu 12% tamoksifeno vartojusių pacienčių ir 17% tamoksifenu gydytų ligonių pasireiškė ligos progresavimas, patvirtintas klinikiniu tyrimu.

Pirmiausia pasirenkamas gydymas

Vieno kontroliuoto dvigubai koduoto tyrimo metu lygintas pirmiausia pasirenkamo progresavusio krūtų vėžio gydymo pomenopauziniu laikotarpiu 2,5 mg {Sugaltotas pavadinimas} (letrozolo) ir 20 mg tamoksifeno doze veiksmingumas. Tyrimo dalyvavo 907 moterys. Vertinant laiką iki progresavimo (pagrindinė vertinamoji baigtis) ir bendrą objektyvios reakcijos dažnį, laiką, per kurį preparatas tapo neveiksmingas, bei klinikinę naudą, nustatyta, kad gydymas letrozolu buvo pranašesnis už gydymą tamoksifenu.

Rezultatai apibendrinti 9 lentelėje.

9 lentelė Rezultatai (stebėjimo mediana 32 mėnesiai)

Kintamasis	Statistinis parametras	{Sugaltotas pavadinimas} N=453	Tamoksifenas N=454
Laikas iki progresavimo	Mediana	9,4 mėnesio	6,0 mėnesio
	(95% PI medianai)	(8,9, 11,6 mėnesio)	(5,4, 6,3 mėnesio)
	Rizikos santykis (RS)		0,72
	(95% PI RS)		(0,62, 0,83)
Objektyvios reakcijos dažnis (ORD)	P		$<0,0001$
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% PI dažniui)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Šansų santykis		1,78
	(95% PI šansų santykiui)		(1,32, 2,40)
	P		0,0002

Gydant letrozolu, laikas iki progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis, o reakcijos dažnis – reikšmingai didesnis. Toks poveikis nepriklausė nuo to, ar buvo taikomas antiestrogeninis adjuvantinis gydymas. Gydant letrozolu, laikas iki progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis nepriklausomai nuo dominuojančios ligos pasireiškimo srities. Laiko iki ligos progresavimo mediana pacientėms, kurioms buvo pažeisti tik minkštieji audiniai, buvo 12,1 mėn. vartojant {Sugaltotas pavadinimas} ir 6,4 mėn. vartojant tamoksifeno, o ligonėms, kurioms buvo metastazių vidaus organuose – 8,3 mėn. vartojant {Sugaltotas pavadinimas} ir 4,6 mėn. vartojant tamoksifeno.

Tyrimo plane buvo numatyta, kad pasireiškus ligos progresavimui, pacientės galės keisti gydymą arba bus pašalintos iš tyrimo. Gydymas buvo pakeistas maždaug 50% pacienčių, vėliausiai vaistinis preparatas pakeistas po 36 gydymo mėnesių. Laiko, po kurio gydymas {Sugaltotas pavadinimas} keistas gydymu tamoksifenu, mediana buvo 17 mėn., o laiko, po kurio gydymas tamoksifenu keistas gydymu {Sugaltotas pavadinimas} -13 mėn.

Taikant pirmiausia pasirenkamą progresavusio krūties vėžio gydymą {Sugalvotas pavadinimas}, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 34 mėn., vartojant tamoksifeno - 30 mėn. (*log-rank* testo $P=0,53$, skirtumas nereikšmingas). {Sugalvotas pavadinimas} pranašumo nebuvimą, vertinant bendrąjį išgyvenamumą, galima paaiškinti tuo, kad tyrimas buvo kryžminės struktūros.

Antrojo pasirinkimo gydymas

Dviejų tinkamai kontroliuotų tyrimų metu lygintas dviejų letrozolo dozių (0,5 mg ir 2,5 mg) ir megestolio acetato bei aminoglutetimido veiksmingumas gydant moteris, kurios pomenopauziniu laikotarpiu sirgo progresavusiu krūties vėžiu ir jau buvo gydytos antiestrogenais.

Laikas iki progresavimo moterims, vartojusioms 2,5 mg letrozolo dozę arba megestolio acetato, reikšmingai nesiskyrė ($P=0,07$). Moterų, gydytų 2,5 mg letrozolo doze, bendras objektyvios naviko reakcijos dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (24% ir 16%, $P=0,04$), o laikas, per kurį gydymas tapo neveiksmingas, ilgesnis ($P=0,04$). Bendrasis išgyvenamumas 2 grupėse reikšmingai nesiskyrė ($P=0,2$).

Antrojo tyrimo metu moterims, vartojusioms 2,5 mg letrozolo dozę arba aminoglutetimido, naviko reakcijos dažnis reikšmingai nesiskyrė ($P=0,06$). Vertinant laiką iki progresavimo ($P=0,008$), laiką, per kurį gydymas tapo neveiksmingas ($P=0,003$) bei bendrąjį išgyvenamumą ($P=0,002$), gydymas 2,5 mg letrozolo doze buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už gydymą aminoglutetimidu.

Vyrų krūties vėžys

Vyrų krūties vėžio gydymas {Sugalvotas pavadinimas} netirtas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Letrozolas greitai ir visiškai absorbuojamas iš virškinimo trakto (vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas yra 99,9%). Maistas absorbciją šiek tiek lėtina ($t_{\max}$ mediana yra 1 val. nevalgius ir 2 val. pavalgius, vidutinis $C_{\max}$ yra $129 \pm 20,3$ nmol/l nevalgius ir $98,7 \pm 18,6$ nmol/l pavalgius), tačiau absorbcijos dydis (AUC) nekinta. Manoma, kad nedidelis absorbcijos greičio pokytis nėra svarbus, todėl letrozolo galima vartoti neatsižvelgiant į valgymo laiką.

Pasiskirstymas

Maždaug 60% letrozolo jungiasi prie kraujo baltymų, daugiausia albuminų (55%). Eritrocituose letrozolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje. Pavartojus 2,5 mg ^{14}C žymėto letrozolo, plazmoje maždaug 82% radioaktyvumo buvo susiję su nepakitusiu preparatu. Vadinas, sisteminė metabolitų ekspozicija yra maža. Letrozolas greitai ir ekstensyviai pasiskirsto audiniuose. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, tariamasis pasiskirstymo tūris būna maždaug $1,87 \pm 0,47$ l/kg kūno svorio.

Biotransformacija

Pagrindinis letrozolo eliminacijos mechanizmas yra metabolizmas (susidaro farmakologinio poveikio nesukeliantis karbinolio metabolitas, $CL_m = 2,1$ l/val.), tačiau metabolizmo klirensas, palyginti su kepenų kraujotaka (maždaug 90 l/val.), yra reliatyviai mažas. Nustatyta, kad letrozolo virtimą minėtu metabolitu gali katalizuoti citochromo P 450 izofermentai 3A4 ir 2A6. Nedidelio neidentifikuotų metabolitų kiekio susidarymas ir tiesioginis preparato išsiskyrimas pro inkstus bei su išmatomis bendrajai letrozolo eliminacijai yra mažai reikšmingas. Iš sveikų moterų, kurioms buvo pomenopauzinis laikotarpis ir kurios išgėrė 2,5 mg ^{14}C žymėto letrozolo dozę, organizmo su šlapimu per dvi savaites išsiskyrė $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktyvumo, su išmatomis — $3,8 \pm 0,9\%$. Ne mažiau kaip 75% radioaktyvumo, išsiskyrusio su šlapimu per ne daugiau kaip 216 val. ($84,7 \pm 7,8\%$ dozės), buvo susiję su karbinolio metabolitu gliukuronidu, 9% - su dviem neidentifikuotais metabolitais, 6%- su nepakitusiu letrozolu.

Letrozolo tariamasis galutinės pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 2 paros. Kasdien vartojant 2,5 mg paros dozę, pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 2-6 savaites. Nusistovėjus

pusiausvyrinei apykaitai, koncentracija plazmoje būna maždaug 7 kartus didesnė už koncentraciją, kuri atsiranda išgėrus vieną 2,5 mg dozę, ir 1,5-2 kartus didesnė nei apskaičiuota, atsižvelgiant į koncentraciją po vienos 2,5 mg dozės pavartojimo. Tai rodo, kad kasdien vartojant 2,5 mg dozę, letrozolo farmakokinetika nėra visiškai tiesinė. Kadangi pusiausvyrinė apykaita laikui bėgant nekinta, galima daryti išvadą, kad nuolatinio letrozolo kaupimosi organizme nebūna.

Specifinės ligonių grupės

Senyvos pacientės

Amžius įtakos letrozolo farmakokinetikai nedaro.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimo, kuriame dalyvavo 19 savanorių, kurioms buvo įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (24 val. kreatinino klirensas 9-116 ml/min.), metu poveikio letrozolo farmakokinetikai po vienos 2,5 mg letrozolo dozės pavartojimo nenustatyta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Panašus tyrimas buvo atliktas su moterimis, kurioms buvo įvairaus sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Nustatyta, kad esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui (B pagal Child-Pugh skalę), letrozolo AUC buvo 37% didesnis nei esant normaliai kepenų funkcijai, bet neviršijo normos ribų. Tyrimo, kuriame dalyvavo aštuoni vyrai, kuriems buvo kepenų cirozė arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C pagal Child-Pugh skalę), metu lyginant letrozolo farmakokinetiką po vienkartinės geriamosios dozės pavartojimo, nustatyta, kad AUC ir $t_{1/2}$ buvo atitinkamai 95% ir 187% didesni nei atitinkami sveikų savanorių (N=8) rodmenys. Vadinasi, {Sugalvotas pavadinimas} pacientėms, kurioms yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia skirti atsargiai ir tik individualiai įvertinus rizikos ir naudos santykį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikta daug ikiklinikinių tyrimų su įprastinėmis gyvūnų rūšimis, duomenų apie sisteminį toksinį poveikį ar toksinį poveikį organams taikiniams negauta.

Graužikams ne didesnių kaip 2000 mg/kg kūno svorio letrozolo dozių sukeltas ūminis toksinis poveikis buvo silpnas. Šunims 100 mg/kg kūno svorio dozės sukėlė vidutinio sunkumo toksinio poveikio simptomų.

Iki 12 mėnesių trukusių kartotinių dozių tyrimų su žiurkėmis ir šunims metu svarbiausias pastebėtas poveikis gali būti priskiriamas farmakologiniam medžiagos poveikiui. Nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė abiem rūšims buvo 0,3 mg/kg kūno svorio.

In vitro ir *in vivo* mutageninio letrozolo poveikio tyrimų metu duomenų apie genotoksinį poveikį negauta.

104 savaites trukusio kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu patinams nuo vaistinio preparato priklausomų navikų neatsirado, o patelėms visos tirtos letrozolo dozės mažino gerybinių ir piktybinių krūties navikų atsiradimo dažnį.

Kliniškai reikšmingos geriamojo letrozolo dozės vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms sukėlė embriotoksinį ir fetotoksinį poveikį. Gyviems likusiems žiurkių vaisiams dažniau buvo sklaidos defektų, įskaitant kupolo formos kaukolę ir kaklo bei centrinės dalies stuburo slankstelių suaugimą. Triušiams vaisiaus sklaidos defektų nepadažnėjo. Nežinoma, ar tai susiję su netiesioginiu vaistinio preparato farmakologiniu poveikiu (estrogenų biosintezės slopinimu), ar su tiesioginiu poveikiu (žr. 4.3 ir 4.6 skyrių).

Ikiklinikinių tyrimų metu visi gauti duomenys atitiko žinomą farmakologinį poveikį, ir tai buvo vienintelis žmonėms aktualus su saugumu susijęs tyrimų su gyvūnais metu nustatytas poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

[Irašyti nacionalinius duomenis]

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

{Sugalvotas pavadinimas} ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) stiprumas farmacinė forma
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Letrozolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra {Sugalvotas pavadinimas} ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant {Sugalvotas pavadinimas}
3. Kaip vartoti {Sugalvotas pavadinimas}
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti {Sugalvotas pavadinimas}
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra {Sugalvotas pavadinimas} ir kam jis vartojamas

Kas yra {Sugalvotas pavadinimas} ir kaip jis veikia

{Sugalvotas pavadinimas} sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos letrozolu. Jis priklauso vaistų, vadinamų aromatazės inhibitoriais, grupei. Šio vaisto vartojama hormoniniam (endokrininiam) krūties vėžio gydymui. Krūties vėžio augimą dažnai skatina estrogenai (moteriškieji lytiniai hormonai). {Sugalvotas pavadinimas} sumažina estrogenų kiekį, nes blokuoja fermentą (aromatazę), dalyvaujantį susidarant estrogenams, todėl gali būti sustabdytas krūties vėžio augimas, kuriam būtini estrogenai. Todėl naviko ląstelių augimas ir (arba) plitimas į kitas organizmo sritis sulėtėja ar sustoja.

Kam {Sugalvotas pavadinimas} vartojamas

{Sugalvotas pavadinimas} vartojamas krūties vėžiui gydyti moterims, kurios yra po menopauzės, t. y. kurioms nutrūko menstruacijos.

Šio vaisto vartojama siekiant neleisti vėžiui atsinaujinti. Jo galima vartoti pirmiausia pasirenkamam gydymui prieš operacinį krūties vėžio gydymą, jei nedelsiamos operacijos atlikti negalima, arba pirmiausia pasirinktinam gydymui po krūties vėžio operacijos ar praėjus penkeriems gydymo tamoksifeno metams. Be to, {Sugalvotas pavadinimas} vartojamas siekiant neleisti navikui plisti į kitas organizmo sritis, jei yra progresavęs krūties vėžys.

Jei kiltų klausimų apie tai, kaip {Sugalvotas pavadinimas} veikia ar kodėl šio vaisto Jums skirta, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant {Sugalvotas pavadinimas}

Griežtai laikykitės gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo šiame lapelyje pateiktos bendros informacijos.

{Sugalvotas pavadinimas} vartoti negalima:

- jeigu yra alergija letrozolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu dar būna mėnesinių, t. y., dar nesibaigė menopauzė;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu maitinate krūtimi.

Jeigu bet kuri iš šių būklių Jums tinka, **nevirtokite šio vaisto ir pasitarkite su gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti {Sugalvotas pavadinimas}:

- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu anksčiau sirgote osteoporoze ar buvo lūžę kaulai (taip pat žr. „Priežiūra gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu“ 3 skyriuje).

Jeigu kuri iš šių būklių Jums tinka, **pasakykite savo gydytojui.** Gydytojas tai turės omenyje gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu.

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima.

Senyviems žmonėms (65 metų ir vyresniems)

65 metų ir vyresnėms moterims šio vaisto galima vartoti tokiais pačiomis dozėmis, kaip ir kitiems suaugusiems žmonėms.

Kiti vaistai ir {Sugalvotas pavadinimas}

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- {Sugalvotas pavadinimas} vartokite tik tuomet, jeigu Jums baigėsi menopauzė. Tačiau gydytojas su Jumis turi aptarti veiksmingos kontracepcijos priemonės naudojimą, kadangi gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu Jūs galite pastoti.
- Jei esate nėščia ar maitinate krūtimi, {Sugalvotas pavadinimas} vartoti draudžiama, nes jis gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu svaigsta galva, jaučiate nuovargį, mieguistumą ar bendrąjį negalavimą, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų, kol vėl nesijausite normaliai.

{Sugalvotas pavadinimas} sudėtyje yra laktozės

{Sugalvotas pavadinimas} sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti {Sugalvotas pavadinimas}

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė kartą per parą vartojama {Sugalvotas pavadinimas} dozė yra viena tabletė. Jei {Sugalvotas pavadinimas} vartosite kasdien tokio pačio metu, bus lengviau atsiminti, kad reikia išgerti tabletę.

Tabletę galima vartoti valgant arba nevalgant, ją būtina nuryti užgeriant pilna stikline vandens ar kitokio skysčio.

Kiek laiko vartoti {Sugalvotas pavadinimas}

Vartokite {Sugalvotas pavadinimas} kasdien tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Vaisto gali tekti vartoti kelis mėnesius ar net kelerius metus. Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kiek ilgai vartoti {Sugalvotas pavadinimas}, kreipkitės į gydytoją.

Priežiūra gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu

Šio vaisto galima vartoti tik atidžiai gydytojui prižiūrint. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų būklę, kad nustatytų, ar gydymas sukelia tinkamą poveikį.

{Sugalvotas pavadinimas} gali sukelti kaulų plonėjimą ar retėjimą (osteoporozę), nes sumažėja estrogenų kiekis organizme. Gydytojas gali nuspręsti nustatyti Jūsų kaulų tankį (tai yra vienas iš osteoporozės vertinimo metodų) prieš pradedant gydymą, jo metu ir po gydymo.

Ką daryti pavartojus per didelę {Sugalvotas pavadinimas} dozę?

Jeigu išgėrėte per daug {Sugalvotas pavadinimas} arba kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninę. Parodykite tablečių pakuotę. Gali prireikti medicinos pagalbos.

Pamiršus pavartoti {Sugalvotas pavadinimas}

- Jeigu jau beveik laikas gerti kitą dozę (pvz., 2 ar 3 valandų laikotarpiu), praleiskite pamirštąją ir kitą dozę gerkite tada, kada priklauso.
- Kitu atveju išgerkite pamirštąją dozę vos tik prisiminę, o kitą tabletę vartokite kaip įprasta.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti {Sugalvotas pavadinimas}

Nenustokite vartoti {Sugalvotas pavadinimas} tol, kol nenurodys gydytojas. Taip pat žr. aukščiau esantį poskyrį „Kiek laiko vartoti {Sugalvotas pavadinimas}“.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai šalutinis poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo ir paprastai išnyksta per kelias gydymo dienas ar savaites.

Tam tikras šalutinis poveikis, pavyzdžiui, karščio pylimas, plaukų slinkimas ar kraujavimas iš makšties, gali pasireikšti dėl sumažėjusio estrogenų kiekio organizme.

Dėl išvardyto galimo šalutinio poveikio nerimauti nereikia. Jums gali nepasireikšti nė vienas iš jų.

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus.

Retas ar nedažnas šalutinis poveikis (t. y. galintis pasireikšti 1-100 pacienčių iš 10 000)

- Silpnumas, paralyžius ar pojūčių sutrikimas bet kurioje kūno dalyje (ypač rankose ar kojose), koordinacijos sutrikimas, pykinimas, kalbos ar kvėpavimo pasunkėjimas (smegenų sutrikimo, pavyzdžiui, insulto, požymiai).
- Staigus spaudžiantis krūtinės skausmas (širdies sutrikimo požymis).
- Kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės skausmas, alpulis, dažnas širdies plakimas, odos pamėlimas ar staiga atsiradęs rankų, kojų ar pėdų skausmas (šie požymiai gali rodyti, kad susidarė kraujo krešulys).
- Patinimas ar paraudimas išilgai venos, kartu labai stiprus jautrumas ir (kartais) skausmas liečiant.
- Infekcijos sukeltas smarkus karščiavimas, šaltkrėtis ar burnos išopėjimas (baltųjų kraujo ląstelių stoka).
- Didelis nuolatinis matomo vaizdo miglotumas.

Jei atsiranda bet kuri paminėta būklė, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Jei gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu pasireiškė bent vienas toliau išvardytas simptomas, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

- Tinimas (ypač veido ir gerklės) (alerginės reakcijos požymiai).
- Odos ir akių pageltimas, pykinimas, apetito netekimas, šlapimo patamsėjimas (hepatito požymiai).

- Išbėrimas, odos paraudimas, pūslių ant lūpų, akių ar burnos atsiradimas, odos lupimasis, karščiavimas (odos sutrikimo požymiai).

Tam tikras šalutinis poveikis yra labai dažnas. Jis gali pasireikšti daugiau kaip 10 pacienčių iš 100.

- Karščio pylimas.
- Cholesterolio kiekio padidėjimas (hipercholesterolemija).
- Nuovargis.
- Sustiprėjęs prakaitavimas.
- Kaulų ir sąnarių skausmas (artralgija).

Jei kuris nors minėtas poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Tam tikras šalutinis poveikis yra dažnas. Jis gali pasireikšti 1-10 pacienčių iš 100.

- Odos išbėrimas.
- Galvos skausmas.
- Svaigulys.
- Bendras negalavimas (bloga savijauta).
- Virškinimo trakto sutrikimai, pavyzdžiui, pykinimas, vėmimas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas.
- Padidėjęs ar išnykęs apetitas.
- Raumenų skausmas.
- Kaulų plonėjimas ir retėjimas (osteoporozė), dėl kurio kai kurioms ligonėms gali lūžti kaulai (taip pat žr. „Priežiūra gydymo {Sugalvotas pavadinimas} metu“ 3 skyriuje).
- Rankų, plaštakų, pėdų, kulkšnių tinimas (edema).
- Depresija.
- Kūno svorio didėjimas.
- Plaukų slinkimas.
- Kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija).
- Pilvo skausmas.
- Odos sausumas.
- Kraujavimas iš makšties.

Jei kuris nors minėtas poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Kitoks šalutinis poveikis yra nedažnas. Jis gali pasireikšti 1-10 pacienčių iš 1 000.

- Nervų sistemos sutrikimai, pavyzdžiui, nerimas, nervingumas, dirglumas, apsnūdimas, atminties sutrikimas, labai stiprus mieguistumas, nemiga.
- Sutrikę pojūčiai, ypač lytėjimo.
- Akių sutrikimai, pavyzdžiui, matomo vaizdo miglotumas, akių dirginimas.
- Juntamas širdies plakimas, dažnas širdies plakimas.
- Odos sutrikimai, pavyzdžiui, niežulys (dilgėlinė).
- Išskyros iš makšties, makšties sausmė.
- Sąnarių sąstingis (artritas).
- Krūtų skausmas.
- Karščiavimas.
- Troškulys, skonio pojūčio pokytis, burnos džiūvimas.
- Gleivinės sausumas.
- Kūno svorio mažėjimas.
- Šlapimo takų infekcija, šlapinimosi padažnėjimas.
- Kosulys.
- Fermentų kiekio padidėjimas.

Jei kuris nors minėtas poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti {Sugalvotas pavadinimas}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

{Sugalvotas pavadinimas} sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra letrozolas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg letrozolo.
- Pagalbinės medžiagos yra [Irašyti nacionalinius duomenis]

{Sugalvotas pavadinimas} išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]