

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAMATES 2,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: letrozolo.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di letrozolo.

Ciascuna compressa contiene 61,5 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film, gialle, rotonde, biconvesse, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce nelle donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile invasivo in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata, nelle donne in post-menopausa.
- Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata nelle donne in post-menopausa naturale o artificialmente indotta, dopo ripresa o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.
- Trattamento neo-adiuvante in donne in post-menopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile e un immediato intervento chirurgico non è indicato.

L'efficacia del medicinale non è stata dimostrata nelle pazienti con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale negativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte e anziane

La dose consigliata di RAMATES è di 2,5 mg una volta al giorno. Nelle pazienti anziane non sono richieste titolazioni del dosaggio.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata o metastatica, il trattamento con RAMATES deve continuare fino a quando diventa evidente la progressione del tumore.

Nel trattamento adiuvante, e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con RAMATES deve essere continuato per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva del tumore, a seconda di cosa si verifichi prima.

Nel trattamento adiuvante può essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nel trattamento neo-adiuvante, il trattamento con RAMATES deve essere continuato da 4 a 8 mesi in modo da stabilire una riduzione ottimale del tumore. Se la risposta non è adeguata, il trattamento con RAMATES deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

RAMATES non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. La sicurezza e l'efficacia di letrozolo nei bambini e negli adolescenti fino a 17 anni non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Danno renale

Non sono richieste titolazioni del dosaggio nelle pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina ≥ 10 ml/min.

I dati disponibili sono insufficienti in casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose di RAMATES per le pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A o B). Non sono disponibili dati sufficienti per pazienti con insufficienza epatica grave. Pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Modo di somministrazione

RAMATES deve essere assunto per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Stato endocrino pre-menopausale
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Stato menopausale

In pazienti il cui stato menopausale non è chiaro prima di iniziare il trattamento con RAMATES devono essere misurati l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale post-menopausale possono ricevere RAMATES.

Danno renale

RAMATES non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. Il potenziale rapporto rischio/beneficio per queste pazienti deve essere attentamente considerato prima della somministrazione di RAMATES.

Compromissione epatica

In pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C), l'esposizione sistemica e l'emivita terminale sono approssimativamente doppie rispetto ai volontari sani. Queste pazienti devono quindi essere tenute sotto stretto controllo. (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sulle ossa

RAMATES è un potente agente di riduzione degli estrogeni. Le donne con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture, o con un rischio maggiore di osteoporosi, devono essere sottoposte ad una valutazione della densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante dopo terapia standard e devono essere monitorate durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e attentamente monitorati. Nel trattamento adiuvante potrebbe essere considerato anche uno schema di trattamento

sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) sulla base del profilo di sicurezza della paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Tendinite e rottura del tendine

Possono verificarsi tendinite e rotture del tendine (raro). Devono essere avviati un attento monitoraggio dei pazienti e misure appropriate (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine interessato (vedere paragrafo 4.8).

Altre avvertenze

La somministrazione concomitante di RAMATES con tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapia contenenti estrogeni deve essere evitata in quanto queste sostanze possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo (vedere paragrafo 4.5).

Poiché le compresse contengono lattosio, RAMATES non è raccomandato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo del letrozolo è mediato in parte dal CYP2A6 e dal CYP3A4. La cimetidina, un inibitore debole aspecifico degli enzimi CYP450, non ha influenzato le concentrazioni plasmatiche del letrozolo. L'effetto degli inibitori potenti di CYP450 non è noto.

Finora non è disponibile esperienza clinica relativa all'uso di RAMATES in associazione con estrogeni o altri farmaci antitumorali, oltre che il tamoxifene. Il Tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapie contenenti estrogeni, possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo. In aggiunta la somministrazione concomitante di tamoxifene con il letrozolo ha dimostrato di ridurre sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche del letrozolo. La somministrazione concomitante di letrozolo con tamoxifene, altri agenti anti-estrogeni o estrogeni deve essere evitata.

In vitro, il letrozolo inibisce l'isoenzima 2A6 e, moderatamente, l'isoenzima 2C19 del citocromo P450, ma la rilevanza clinica non è nota. Pertanto, deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di letrozolo con medicinali la cui eliminazione dipende soprattutto da questi isoenzimi e il cui indice terapeutico è ristretto (es. fenitoina, clopidogrel).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in stato perimenopausale o in età fertile

RAMATES deve essere usato solo in donne con uno stato di post-menopausa definito chiaramente (vedere paragrafo 4.4). Poiché vi sono segnalazioni di donne che hanno recuperato la funzione ovarica durante il trattamento con RAMATES, nonostante un chiaro stato post-menopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione adeguata in caso di necessità.

Gravidanza

Sulla base dei dati sull'uomo in cui ci sono stati casi isolati di difetti alla nascita (fusione labiale, genitali ambigui), RAMATES può causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). RAMATES è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se il letrozolo e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

RAMATES è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'azione farmacologica del letrozolo è di ridurre la produzione di estrogeni attraverso l'inibizione dell'aromatasi. Nelle donne in premenopausa, l'inibizione della sintesi degli estrogeni determina come risposta aumenti nei livelli di gonadotropine (LH, FSH). Gli aumentati livelli di FSH stimolano a loro volta la crescita follicolare e possono indurre l'ovulazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

RAMATES altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si consiglia cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari, perché, con l'uso di RAMATES, sono stati osservati stanchezza e capogiri ed è stata riferita poco frequentemente sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le frequenze delle reazioni avverse per RAMATES sono principalmente basate su dati raccolti da studi clinici.

Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con RAMATES nella fase metastatica, e circa l'80% delle pazienti trattate nella fase adiuvante, così come nel trattamento adiuvante dopo terapia standard, hanno manifestato delle reazioni avverse. La maggior parte delle reazioni avverse si sono manifestate durante le prime settimane di trattamento.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate negli studi clinici sono state vampate di calore, ipercolesterolemia, artralgia, affaticamento, aumento della sudorazione e nausea.

Ulteriori reazioni avverse importanti che si possono manifestare con RAMATES sono: eventi scheletrici come osteoporosi e/o fratture ossee ed eventi cardiovascolari (comprendenti eventi cerebrovascolari e tromboembolici).

La categoria di frequenza per queste reazioni avverse è descritta in Tabella 1.

Elenco in tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse per RAMATES sono principalmente basate su dati raccolti da studi clinici.

Le seguenti reazioni avverse, elencate in Tabella 1, sono state segnalate dagli studi clinici e dall'esperienza successiva alla commercializzazione di RAMATES.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza, partendo da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune $\geq 10\%$, comune da $\geq 1\%$ a $< 10\%$, non comune da $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$, raro da $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, molto raro $< 0,01\%$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni	
Non comune:	Infezione del tratto urinario
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	
Non comune:	Dolore tumorale ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipercolesterolemia
Comune:	Anoressia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione
Non comune:	Ansia (incluso nervosismo), irritabilità
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea, capogiri
Non comune:	Sonnolenza, insonnia, alterazione della memoria, disestesia (comprendente parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare, sindrome del tunnel carpale
Patologie dell'occhio	
Non comune	Cataratta, irritazione oculare, vista offuscata
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni ¹
Non comune:	tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica)
Patologie vascolari	
Molto comune	Vampate
Comune	Iperensione
Non comune:	Tromboflebiti (incluse tromboflebiti superficiali e profonde),
Raro:	Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, dispepsia ¹ , costipazione, dolore addominale, diarrea, vomito
Non comune:	Secchezza della bocca, stomatiti ¹
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia, ittero
Non nota	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Iperidrosi
Comune:	Alopecia, eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa, maculopapulare, psoriasiforme e vescicolare), secchezza della pelle
Non comune:	Prurito, orticaria
Non noto:	Angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore osseo ¹ , osteoporosi, fratture ossee, artrite
Non Comune:	Tendinite
Raro	Rottura del tendine

Non noto:	Dito a scatto
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Sanguinamento vaginale,
Non comune	Secrezione vaginale, secchezza vaginale, dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento (inclusa astenia e malessere)
Comune:	Edema periferico, dolore toracico
Non comune:	Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piressia
Esami diagnostici	
Comune:	Aumento di peso
Non comune:	Perdita di peso

¹ Reazioni avverse da farmaco segnalate solo nel trattamento della fase metastatica

Alcune reazioni avverse sono state segnalate con considerevoli differenze di frequenza nel trattamento adiuvante. Le tabelle seguenti forniscono informazioni sulle significative differenze tra RAMATES verso tamoxifene in monoterapia e tra RAMATES tamoxifene nel trattamento sequenziale:

Tabella 2 Monoterapia adiuvante con RAMATES verso tamoxifene in monoterapia- eventi avversi con differenze significative

	Letrozolo, tasso di incidenza	Tamoxifene, tasso di incidenza
Fratture ossee	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporosi	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Eventi Tromboembolici	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarto del miocardio	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Iperplasia endometriale / tumore endometriale	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Nota: Durata mediana del trattamento 60 mesi. Il periodo riportato comprende il periodo di trattamento più 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Le percentuali in parentesi indicano le frequenze degli eventi in qualsiasi momento dopo la randomizzazione, incluso il periodo successivo al trattamento. Il follow-up mediano è di 73 mesi.

Tabella 3 Trattamento sequenziale verso RAMATES in monoterapia- eventi avversi con differenze significative

	Letrozolo monoterapia	in Letrozolo->tamoxifene	Tamoxifene->Letrozolo
Fratture ossee	9,9%	7,6%	9,6%
Disturbi della proliferazione endometriale	0,7%	3,4%**	1,7%**
Ipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Vampate	37,7%	41,7%**	43,9%**
Sanguinamento vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%*+

*Significativamente minore rispetto a Letrozolo in monoterapia

**Significativamente maggiore rispetto a Letrozolo in monoterapia

Nota: il periodo riportato è quello durante il trattamento o quello compreso nei 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse cardiache

Nel trattamento adiuvante, in aggiunta ai dati presentati in Tabella 2, sono state riportate le seguenti reazioni avverse rispettivamente per RAMATES e tamoxifene (alla durata mediana del trattamento di 60 mesi più 30 giorni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (1,0% vs 1,0%); insufficienza cardiaca (1,1% vs 0,6%); ipertensione (5,6% vs 5,7%); accidente cerebrovascolare/attacco ischemico transiente (2,1% vs 1,9%).

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene sono stati riportati rispettivamente per RAMATES (durata mediana del trattamento 5 anni) e placebo (durata mediana del trattamento 3 anni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (0,8% vs 0,6%); angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina (1,4% vs 1,0%); infarto del miocardio (1,0 vs 0,7%); eventi tromboembolici* (0,9% vs 0,3%); ictus/attacco ischemico transitorio* (1,5% vs 0,8%).

Gli eventi contrassegnati con * avevano differenze statisticamente significative nei due gruppi di trattamento.

Reazioni avverse scheletriche

Per i dati di sicurezza sugli eventi scheletrici nel trattamento adiuvante, si prega di fare riferimento alla Tabella 2.

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard, significativamente più pazienti trattate con RAMATES hanno riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee 10,4% e osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni per RAMATES, rispetto ai 3 anni per il placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo -

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio con RAMATES.

Non è noto nessun trattamento specifico per il sovradosaggio; il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapie endocrine. Ormone antagonista e agenti correlati: inibitore dell'aromatasi, codice ATC: L02BG04.

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione della stimolazione della proliferazione cellulare mediata da estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla

presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina. Nelle donne in menopausa, gli estrogeni sono principalmente derivati dall'azione dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni surrenali – principalmente l'androstenedione e il testosterone – in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può essere quindi ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

Il letrozolo è un inibitore non steroideo dell'aromatasi. Inibisce l'enzima aromatasi legandosi in modo competitivo all'eme del citocromo P450 dell'aromatasi, con conseguente riduzione della biosintesi estrogenica in tutti i tessuti dove è presente.

Nelle donne sane in post-menopausa, la somministrazione di dosi singole di 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo ha soppresso i livelli sierici di estrone e estradiolo del 75%-78% e del 78% rispettivamente rispetto ai valori basali. La soppressione massima viene raggiunta in 48-78 ore.

Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, la somministrazione di dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg sopprime la concentrazione plasmatica di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95% rispetto al basale in tutte le pazienti trattate. A dosi di 0,5 mg e superiori, molti valori di estrone ed estrone solfato risultano inferiori alla soglia di sensibilità di rilevamento della metodica del saggio, che indica che, a queste dosi, si raggiunge una soppressione superiore di estrogeno. La soppressione dell'estrogeno è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento in tutte queste pazienti.

Il letrozolo è altamente specifico nell'inibizione dell'attività dell'aromatasi. Non è stata osservata alcuna alterazione della steroidogenesi surrenalica. Non sono stati rilevati cambiamenti clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossiprogesterone e ACTH o nell'attività della renina plasmatica nelle pazienti in post-menopausa trattate con una dose giornaliera di letrozolo compresa tra 0,1 mg e 5 mg. Il test di stimolazione con ACTH, effettuato dopo 6 e 12 settimane di trattamento con dosi giornaliere di 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg e 5 mg non ha indicato alcuna attenuazione della produzione di aldosterone o di cortisolo. Non è pertanto necessaria l'integrazione con glucocorticoidi e mineralocorticoidi.

Non sono stati osservati cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) in donne sane in menopausa dopo un'unica somministrazione di 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo o delle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in menopausa trattate con somministrazioni giornaliere di dosi comprese tra 0,1 mg e 5 mg, che indica che il blocco della biosintesi di estrogeni non provoca l'accumulo di precursori androgenici. I livelli plasmatici di LH e FSH, né la funzione tiroidea, valutata in base al test TSH e all'uptake di T4 e T3, non sono influenzati dal letrozolo nelle pazienti.

Trattamento adiuvante

Studio BIG 1-98

BIG-1-98 è uno studio multicentrico, in doppio cieco, nel quale oltre 8.000 donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase precoce con recettori ormonali positivi, sono state randomizzate ad uno dei seguenti trattamenti:

- A. tamoxifene per 5 anni
- B. **RAMATES** per 5 anni
- C. tamoxifene per 2 anni seguito da **RAMATES** per 3 anni
- D. **RAMATES** per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS); gli end points secondari di efficacia erano tempo alle metastasi a distanza (TDM), sopravvivenza libera da malattia a distanza

(DDFS), sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia sistemica (SDFS), tasso di carcinoma invasivo mammario controlaterale e tempo alla recidiva di carcinoma mammario.

Risultati di efficacia al follow-up mediano di 26 e 60 mesi

I dati in Tabella 4 riflettono i risultati del Primary Core Analysis (PCA) basati sui dati dei gruppi in monoterapia (A e B) e sui dati dei due gruppi in cui era previsto lo switch (C e D) ad un trattamento della durata mediana di 24 mesi ed un follow-up mediano di 26 mesi e ad un trattamento della durata mediana di 32 mesi ed un follow up mediano di 60 mesi.

Le frequenze per la DFS a 5 anni erano dell'84% per RAMATES e dell'81,4% per il tamoxifene.

Tabella 4 Primary Core Analysis: Sopravvivenza libera da malattia e globale, ad un follow-up mediano di 26 mesi ed ad un follow –up mediano di 60 mesi (Popolazione ITT)

Primary Core Analysis						
	Follow-up mediano 26 mesi			Follow-up mediano 60 mesi		
	Letrozolo Compresse N= 4003	Tamoxifene N= 4007	HR1 ¹ (95 % IC) P	Letrozolo compresse N=4003	Tamoxifene N=4007	HR1 (95 % IC) P
Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) - eventi (definizione da protocollo) ²	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Sopravvivenza globale (endpoint secondario) - decessi	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR: Hazard ratio; IC = intervallo di confidenza,
¹ Logrank test, stratificato secondo opzione di randomizzazione e uso di chemioterapia (si/no)
² Eventi DFS: recidiva loco-regionale, metastasi a distanza, cancro invasivo mammario controlaterale, secondo tumore maligno primario (non al seno), decesso per qualsiasi causa senza un precedente evento tumorale

Risultati ad un follow-up mediano di 73 mesi (solo gruppi in monoterapia)

L'analisi dei gruppi in monoterapia (MAA) con aggiornamento a lungo termine dell'efficacia della monoterapia con RAMATES rispetto alla monoterapia con tamoxifene (durata mediana del trattamento: 5 anni) è presentata in Tabella 5.

Tabella 5: Analisi dei gruppi in Monoterapia: sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale ad un follow-up mediano di 73 mesi (popolazione ITT)

	Letrozolo	Tamoxifene N=2459	Hazard Ratio (95%CI)	Valore di P
Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Tempo per metastasi a distanza (endpoint secondario)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Sopravvivenza globale (endpoint secondario) - decessi	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Analisi di casi censorizzati di DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Analisi di casi censorizzati di OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Logrank test, stratificato per randomizzazione e uso di chemioterapia (si/no)

² Eventi DFS: recidiva loco-regionale, metastasi a distanza, cancro invasivo mammario controlaterale, secondo tumore maligno primario (non al seno), decesso per qualsiasi causa senza un precedente evento tumorale

³ Osservazioni nel gruppo di trattamento con tamoxifene al momento dello switch selettivo a letrozolo

Analisi dei trattamenti sequenziali (STA)

L'analisi dei Trattamenti Sequenziali (STA) affronta il secondo quesito primario dello studio BIG 1-98, volto a determinare se la sequenza letrozolo e tamoxifene risulta essere superiore alla monoterapia con letrozolo. Non sono state osservate differenze significative nella DFS, OS, SDFS, o DDFS tra lo switch e la monoterapia (Tabella 6).

Tabella 6 Analisi dei trattamenti sequenziali per la sopravvivenza libera da malattia con letrozolo come iniziale agente endogeno (STA per la popolazione sottoposta a switch)

	N	Numero di eventi ¹	Hazard ratio ²	(97,5% intervallo di confidenza)	Valore di P Cox model
[Letrozolo →]Tamoxifene	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozolo	1463	178			

¹ Definizione da protocollo, comprendente i secondi tumori maligni primari non del seno dopo lo switch di terapia/ oltre i due anni

² Aggiustata per l'uso di chemioterapia

Non ci sono state differenze significative nella DFS, OS, SDFS O DDFS in nessuna delle STA dai confronti a coppie randomizzate (tabella 7)

Tabella 7 Analisi dei Trattamenti sequenziali dalla randomizzazione (STA-R) della sopravvivenza libera da malattia (popolazione ITT STA-R)

	Letrozolo→ Tamoxifene	Letrozolo
Numero di pazienti	1540	1546
Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo)	236	248
Hazard ratio ¹ (99% IC)	0,86 (0,76, 1,21)	
	Letrozolo→ Tamoxifene	Tamoxifene ²
Numero di pazienti	1540	1548
Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo)	236	269
Hazard ratio ¹ (99% IC)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ Aggiustato per l'uso di chemioterapia		
² 624 (40%) pazienti selettivamente trasferite a letrozolo dopo l'apertura del gruppo di trattamento con tamoxifene nel 2005		

Studio D2407

Lo studio D2407 è uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico sulla sicurezza effettuato dopo l'approvazione, disegnato per confrontare gli effetti del trattamento adiuvante con letrozolo e tamoxifene sulla densità minerale ossea (BMD) e i profili lipidici sierici.

Un totale di 262 pazienti erano state assegnate o al trattamento con letrozolo per 5 anni o a quello con tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni.

A 24 mesi si è notata una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario; la densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna lombare (L2-L4) ha mostrato una diminuzione mediana del 4,1% nel gruppo di trattamento con letrozolo rispetto ad un aumento mediano dello 0,3% nel gruppo di trattamento con tamoxifene.

Nessuna paziente con una BMD normale al basale è diventata osteoporotica durante i 2 anni di trattamento e solo 1 paziente con osteopenia al basale (punteggio T di -1,9) ha sviluppato osteoporosi durante il periodo di trattamento (valutazione da revisione centralizzata).

I risultati per la BMD totale dell'anca erano simili a quelli osservati per la colonna vertebrale ma meno pronunciati.

Non ci sono state differenze significative nella percentuale di fratture - 15% nel gruppo di trattamento con letrozolo, 17% nel gruppo di trattamento con tamoxifene.

I livelli mediani del colesterolo totale nel gruppo di trattamento con tamoxifene erano diminuiti del 16% dopo 6 mesi rispetto al basale e questa diminuzione è stata mantenuta nelle visite successive fino a 24 mesi. Nel gruppo di trattamento con letrozolo, i livelli di colesterolo totali erano relativamente stabili nel tempo, mostrando una differenza significativa in favore del tamoxifene in ciascun time-point

Trattamento adiuvante dopo la terapia standard (MA-17)

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (MA-17), che ha coinvolto oltre 5.100 donne in post menopausa con cancro primitivo della mammella con stato recettoriale positivo o sconosciuto che avevano completato il trattamento adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni), sono state randomizzate al trattamento con RAMATES o con placebo per 5 anni.

L'end point primario era la sopravvivenza libera da malattia, definita come l'intervallo tra la randomizzazione e il primo evento di recidiva loco-regionale, metastasi a distanza o carcinoma mammario controlaterale.

La prima analisi ad interim programmata ad un follow-up mediano di circa 28 mesi (il 25% delle pazienti sono state seguite per almeno 38 mesi) ha dimostrato che RAMATES ha significativamente ridotto il rischio di recidiva di cancro mammario del 42% rispetto al placebo (HR 0,58; 95% IC 0,45, 0,76; $P=0,00003$). Il beneficio in favore di letrozolo è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale. Non ci sono state differenze significative nella sopravvivenza globale: (RAMATES 51 decessi; placebo 62; HR 0,82; 95% IC 0,56, 1,19).

Di conseguenza, dopo la prima analisi ad interim, lo studio è continuato in aperto e i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a RAMATES per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a RAMATES. L'analisi finale ha incluso 1551 donne che sono passate dal placebo a RAMATES in un periodo mediano di 31 mesi (intervallo da 12 a 106 mesi) dopo il completamento della terapia adiuvante con tamoxifene. La durata mediana del trattamento con RAMATES era di 40 mesi.

Le analisi finali condotte ad un follow-up mediano di 62 mesi hanno confermato la significativa riduzione del rischio di recidiva di carcinoma mammario con RAMATES.

Tabella 8 Periodo libero da malattia e sopravvivenza globale (Popolazione ITT modificata)

	Follow-up mediano 28 mesi			Follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di <i>P</i>	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di <i>P</i>
Sopravvivenza libera da malattia ³						
Eventi	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76)	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)

				0,00003			
Tasso di DFS a 4-anni	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%		
Sopravvivenza libera da malattia , inclusi decessi per qualsiasi causa							
Eventi	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)	
Tasso di DFS a 5-anni	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%		
Metastasi a distanza							
Eventi	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)	
Sopravvivenza globale							
Decessi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)	
Decessi ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)	

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza

¹ Quando lo studio è stato aperto nel 2003, 1551 pazienti nel gruppo di trattamento randomizzato con placebo (60% di queste erano eleggibili per il passaggio, ad esempio erano libere da malattia) sono passate al trattamento con letrozolo ad un tempo mediano di 31 mesi dopo la randomizzazione. Le analisi qui presentate ignorano il crossover selettivo.

² Stratificati in base allo stato del recettore, lo stato linfonodale e precedente chemioterapia adiuvante.

³ Definizione da protocollo di eventi di sopravvivenza libera da malattia: recidiva loco-regionale, metastasi a distanza o carcinoma mammario controlaterale.

⁴ Analisi esplorative dei tempi di follow-up alla data del passaggio (se verificatosi) nel gruppo di trattamento con placebo.

⁵ Follow-up mediano di 62 mesi.

⁶ Follow-up mediano fino al passaggio (se verificatosi) 37 mesi.

Nel sotto studio per la valutazione dell'osso MA-17 in cui sono stati somministrati in concomitanza calcio e vitamina D, si è verificata una maggiore riduzione della densità minerale ossea (BMD) rispetto al basale con RAMATES confrontata con il placebo. La sola differenza statisticamente significativa verificatasi a 2 anni era nella BMD totale dell'anca (diminuzione mediana con letrozolo di 3,8% verso diminuzione mediana con placebo di 2,0%).

Nel sotto studio per la valutazione dei lipidi MA-17 non ci sono state differenze statisticamente significative tra il letrozolo e il placebo nel colesterolo totale o in qualsiasi frazione lipidica.

Nel sotto studio aggiornato per la valutazione della qualità della vita non ci sono state differenze significative tra i trattamenti riguardo il punteggio di sintesi della componente fisica o mentale, o in qualsiasi dominio di punteggio nella scala SF-36. Nella scala MENQOL, una significativa maggioranza di donne nel gruppo di trattamento con RAMATES rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo sono state più disturbate (generalmente nel primo anno di trattamento) da quei sintomi che derivano dalla deprivazione degli estrogeni – vampate e secchezza vaginale. Il sintomo che ha recato maggior disturbo nella maggior parte delle pazienti in entrambi i gruppi di trattamento è stato il dolore muscolare, con una differenza statisticamente significativa in favore del placebo.

Trattamento neoadiuvante

Uno studio in doppio cieco (P024) è stato condotto in 337 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna RAMATES 2,5 mg per 4 mesi o tamoxifene per 4 mesi. Al basale tutte le pazienti avevano tumori allo stadio T2-T4c, N0-2, M0, ER e/o PgR positivo e nessuna delle pazienti poteva essere eleggibile per la chirurgia conservativa del seno. Sulla base della valutazione clinica sono state registrate risposte obiettive nel 55% del gruppo di trattamento con RAMATES verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene ($P < 0,001$). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia (RAMATES 35% verso tamoxifene 25%, $P = 0,04$) e

dalla mammografia RAMATES 34% verso tamoxifene 16%, $P < 0,001$). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con RAMATES verso il 35% delle pazienti nel gruppo di trattamento con tamoxifene ($P = 0,02$) sono state sottoposte a chirurgia conservativa del seno. Durante i 4 mesi del periodo di trattamento preoperatorio, il 12% delle pazienti trattate con RAMATES e il 17% delle pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto una progressione della malattia alla valutazione clinica.–

Trattamento di prima linea:

Uno studio clinico controllato in doppio cieco è stato condotto confrontando RAMATES (letrozolo) 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come trattamento di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (end-point primario) ed il tasso di risposte obiettive, il tempo al fallimento del trattamento ed il beneficio clinico.

I risultati sono riassunti nella Tabella 9:

Variabile	Statistica	letrozolo N=453	Tamoxifene N=454
Tempo alla progressione	Mediana	9,4 mesi	6,0 mesi
	(95% IC per mediana)	(8,9, 11,6 mesi)	(5,4, 6,3 mesi)
	Hazard ratio (HR)		0,72
	(95% IC per HR)		(0,62, 0,83)
	<i>P</i>		<0,0001
Tasso di risposta (ORR)	RC+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% IC per tasso)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio		1,78
	(IC 95% per odds ratio)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Il tempo alla progressione è stato significativamente più lungo e il tasso di risposta significativamente più elevato per letrozolo indipendentemente dal fatto che fosse stata somministrata una terapia adiuvante antiestrogenica o meno. Il tempo alla progressione è stato significativamente più lungo per letrozolo indipendentemente dal sito dominante di malattia. Il tempo mediano alla progressione è stato di 12,1 mesi per RAMATES e di 6,4 mesi per tamoxifene nelle pazienti con sede di malattia solo nei tessuti molli e una mediana di 8,3 mesi per RAMATES e di 4,6 mesi per tamoxifene nelle pazienti con metastasi viscerali.

Il disegno dello studio permetteva alle pazienti di effettuare alla progressione di malattia il cross over alla terapia alternativa o l'interruzione dello studio. Approssimativamente il 50% delle pazienti ha eseguito il cross over al gruppo di trattamento opposto e il cross over è stato di fatto completato entro 36 mesi. Il tempo mediano al crossover è stato di 17 mesi (da RAMATES a tamoxifene) e 13 mesi (da tamoxifene a RAMATES).

Il trattamento di prima linea del cancro mammario in stadio avanzato è risultato in una sopravvivenza globale mediana per RAMATES 34 mesi rispetto a 30 mesi per tamoxifene (logrank test $P = 0,53$, non significativo). La mancanza di un vantaggio per RAMATES sulla sopravvivenza globale può essere spiegata dal disegno con cross over dello studio.

Trattamento di seconda linea:

Due studi clinici ben controllati sono stati condotti per confrontare due dosi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) con megestrolo acetato e aminoglutetimide, rispettivamente, in donne in menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata precedentemente trattate con anti-estrogeni.

Il tempo alla progressione di malattia non è risultato significativamente differente tra letrozolo 2,5mg e megestrolo acetato ($P=0,07$). Differenze statisticamente significative sono state osservate in favore di letrozolo 2,5mg rispetto a megestrolo acetato nel tasso di risposta tumorale oggettivo globale (24% vs 16%, $P=0,04$), e nel tempo al fallimento della terapia ($P=0,04$). La sopravvivenza globale non è risultata significativamente differente tra i due bracci ($P=0,2$).

Nel secondo studio, il tasso di risposta non è risultato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e aminoglutetimide ($P=0,06$). Letrozolo 2,5 mg è risultato statisticamente superiore a aminoglutetimide relativamente a tempo alla progressione di malattia ($P=0,008$), tempo al fallimento della terapia ($P=0,003$) e sopravvivenza globale ($P=0,002$).

Cancro mammario maschile

L'uso di RAMATES nell'uomo con cancro mammario non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il letrozolo viene assorbito rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce leggermente la velocità di assorbimento (t_{max} mediana: 1 ora a digiuno, circa 2 ore dopo il pasto; e C_{max} media $129 \pm 20,3$ nmol/litro a digiuno versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/litro dopo il pasto) ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non è cambiata. L'effetto minore sulla velocità di assorbimento non è considerato di rilevanza clinica e pertanto letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame del letrozolo con le proteine plasmatiche è di circa 60%, principalmente con l'albumina (55%). La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è di circa 80% di quella a livello plasmatico. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C , circa l'82% della radioattività plasmatica è rappresentato dal composto immodificato. L'esposizione sistemica ai metaboliti è quindi bassa. Il letrozolo viene distribuito rapidamente e diffusamente nei tessuti. Il suo volume di distribuzione apparente allo steady state è di circa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotrasformazione

La clearance metabolica con formazione di un metabolita farmacologicamente inattivo, il carbinolo, è la principale via di eliminazione del letrozolo ($CL_m = 2,1$ l/h), ma è relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). Gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 hanno dimostrato di essere in grado di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti minori non identificati e l'escrezione diretta per via renale e fecale hanno solo un ruolo minore nell'eliminazione globale del letrozolo. Entro 2 settimane dalla somministrazione di 2,5mg di letrozolo marcato con ^{14}C in volontarie sane in post-menopausa, l'88,2 \pm 7,6% della radioattività è stato recuperato nelle urine ed il 3,8 \pm 0,9% nelle feci. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore (84,7 \pm 7,8% della dose) è risultato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati ed il 6% a letrozolo immodificato.

L'apparente emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa 2 giorni. Dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg i livelli lo steady-state è stato raggiunto entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono circa 7 volte superiori alle concentrazioni rilevate dopo una singola dose di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte superiori ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni rilevate dopo una singola dose, che indica una lieve assenza di linearità della farmacocinetica del letrozolo dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Dato che i livelli allo steady-state vengono mantenuti nel tempo, si può concludere che non si verifica un accumulo continuo di letrozolo.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'età non ha effetti sulla farmacocinetica del letrozolo.

Danno renale

In uno studio con la partecipazione di 19 volontarie con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina di 24 ore 9-116 ml/min) non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica del letrozolo dopo una singola dose di 2,5 mg.

Compromissione epatica

In uno studio simile su soggetti con vari gradi di funzionalità epatica, i valori medi di AUC nelle volontarie con insufficienza epatica moderata (classe B secondo la scala di Child-Pugh) sono stati superiori del 37% rispetto a quelli dei soggetti normali, ma ancora entro i range osservati nei soggetti con funzionalità alterata. In uno studio di confronto della farmacocinetica di Letrozolo Compresse dopo una singola dose orale in otto soggetti di sesso maschile con cirrosi epatica e grave insufficienza epatica (classe C secondo la scala di Child-Pugh) e in volontari sani (N=8), l'AUC e l'emivita ($t_{1/2}$) sono aumentate rispettivamente del 95% e del 187%. Pertanto RAMATES deve essere somministrato in queste pazienti con cautela e dopo attenta considerazione del potenziale rapporto rischio/beneficio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di studi tossicologici preclinici condotti con specie animali standard, non è emersa alcuna evidenza di tossicità sistemica o a carico di organi bersaglio.

Il letrozolo ha manifestato un basso grado di tossicità acuta nei roditori esposti ad un massimo di 2000 mg/kg. Nel cane il letrozolo ha causato segni di tossicità moderata a dosi fino a 100 mg/kg.

In studi tossicologici per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane, per un massimo di 12 mesi, i risultati principali osservati possono essere attribuiti all'azione farmacologica del composto. La dose priva di effetti avversi è risultata di 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

Gli studi condotti sia *in vitro* che *in vivo* sul potenziale mutageno del letrozolo non hanno rivelato indicazioni di qualsiasi genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi della durata di 104 settimane nel ratto, nessun tumore correlato al trattamento è stato osservato nei ratti maschi. Nelle ratte, è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di tumori mammari benigni e maligni, a tutte le dosi di Letrozolo Compresse.

In ratte e coniglie gravide il letrozolo si è dimostrato embriotossico e fetotossico a seguito di somministrazione orale a dosi clinicamente rilevanti. Nelle ratte che hanno partorito feti vivi, c'è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni fetali comprendenti testa a cupola e fusione vertebrale

cervicale/centrale. Non è stato osservato nel coniglio nessun aumento di malformazioni fetali. Non è noto se queste malformazioni siano state una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibizione della biosintesi degli estrogeni) o di un effetto diretto del farmaco (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Le osservazioni emerse dagli studi preclinici sono state confinate a quelle associate all'azione farmacologica nota, e questa è l'unica preoccupazione sulla sicurezza per l'uso nella specie umana in base ai dati derivati da studi effettuati sull'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido glicolato sodico

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento (Opadry 03B82927 giallo)

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio/PVC-PVdC

Dimensioni delle confezioni: 10 compresse, 14 compresse, 28 compresse, 30 compresse, 50 compresse, 60 compresse, 84 compresse, 90 compresse, 98 compresse, 100 compresse e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolare per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Just Pharma S.r.l.
Via Pietro da Cortona, 13
00196 ROMA - Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040794012 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794024 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794036 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794048 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794051 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794063 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794075 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794087 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794099 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

040794101 - "2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 2497/2011 del 20 luglio 2011 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 183 del 08/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO