

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Letrozolo Teva 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 60,42 mg di lattosio e 0,02 mg di lacca di alluminio tartrazina (E102).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film standard, circolare, convessa, di colore giallo scuro con impresso "93" su un lato e "B1" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario precoce con stato recettoriale ormonale positivo in donne in postmenopausa.
- Trattamento adiuvante esteso del carcinoma mammario precoce ormonodipendente nelle donne in postmenopausa, sottoposte a precedente terapia adiuvante standard con tamoxifene per 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonodipendente, in fase avanzata, nelle donne in postmenopausa.
- Carcinoma mammario avanzato nelle donne in postmenopausa, naturale o indotta artificialmente, dopo recidiva o progressione della malattia, precedentemente trattate con antiestrogeni.
- Trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa 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 non è stata dimostrata nelle pazienti con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale negativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e pazienti anziani

La dose raccomandata di letrozolo è 2,5 mg una volta al giorno. Non è richiesto alcun adeguamento della dose per le pazienti anziane.

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, il trattamento con letrozolo deve essere continuato finché la progressione tumorale risulta evidente.

Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia, il trattamento con letrozolo deve essere continuato per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva del tumore, a seconda di cosa si verifichi per 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 neoadiuvante, il trattamento con letrozolo 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 letrozolo deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Letrozolo 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.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adeguamento del dosaggio per le pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina superiore a 10 ml/min.

Sono disponibili dati insufficienti per i casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min o di pazienti con insufficienza epatica grave (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose di letrozolo 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

Letrozolo 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 di premenopausa;
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Stato menopausale

Nelle pazienti dove lo stato menopausale non è chiaro, prima di iniziare il trattamento con Letrozolo Teva devono essere misurati l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale postmenopausale possono ricevere Letrozolo Teva.

Compromissione renale

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

attentamente prima di somministrare letrozolo.

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 sull'osso

Letrozolo è un potente agente riduttore di estrogeni. Le donne con anamnesi di osteoporosi e/o fratture o ad aumentato rischio di osteoporosi devono essere sottoposte formalmente alla valutazione della densità minerale ossea mediante densitometria ossea prima di iniziare il trattamento adiuvante e adiuvante esteso e devono essere monitorate in relazione allo sviluppo dell'osteoporosi durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati a seconda delle necessità e devono essere attentamente monitorati. Nel trattamento adiuvante può 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).

Altre avvertenze

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene lacca di alluminio tartrazina (E102) e può causare reazioni allergiche.

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.

Ad oggi non vi è esperienza clinica sull'uso di letrozolo in combinazione con estrogeni o altri agenti antineoplastici, 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 gli isoenzimi 2A6 e, moderatamente il 2C19 del citocromo P450, ma la rilevanza clinica non è nota. Pertanto, deve essere usata cautela qualora sia necessario somministrare il letrozolo in concomitanza 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 potenzialmente fertili

Letrozolo 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 letrozolo nonostante un chiaro stato postmenopausale 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), letrozolo può causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Letrozolo è controindicato durante la gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

Letrozolo Teva è controindicato durante l'allattamento (vedere il 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

Letrozolo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dato che in concomitanza con l'uso di letrozolo sono state osservate spossatezza e capogiri, mentre sonnolenza è stata riferita con frequenza non comune, si consiglia prudenza nel guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza negli studi clinici sono state vampate, ipercolesterolemia, artralgia, affaticamento, aumento della sudorazione e nausea.

Ulteriori reazioni avverse importanti che si possono manifestare con letrozolo 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 letrozolo 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 letrozolo:

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza in ordine decrescente in base alla seguente convenzione: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <i>Infezioni ed infestazioni</i> | |
|----------------------------------|------------------------------|
| Non comune: | Infezioni delle vie urinarie |

| | |
|---|---|
| <i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i> | |
| Non comune: | Dolore tumorale ¹ |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | |
| Non comune: | Leucopenia |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | |
| Non nota: | Reazioni anafilattiche |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | |
| Molto comune: | Ipercolesterolemia |
| Comune: | Anoressia, aumento dell'appetito |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | |
| Comune: | Depressione |
| Non comune: | Ansia (incluso nervosismo), irritabilità |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Comune: | Cefalea, capogiri |
| Non comune: | Sonnolenza, insonnia, disturbi della memoria, disestesia (inclusa parestesia, ipoestesia), alterazioni del gusto, accidente cerebrovascolare |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | |
| Non comune: | Cataratta, irritazioni agli occhi, visione offuscata |
| <i>Patologie cardiache</i> | |
| 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) |
| <i>Patologie vascolari</i> | |
| Molto comune: | Vampate |
| Comune: | Iperensione |
| Non comune: | Tromboflebite (incluse tromboflebiti delle vene superficiali e profonde) |
| Raro: | Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | |
| Non comune: | Dispnea, tosse |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Comune: | Nausea, vomito, dispepsia ¹ , costipazione, diarrea, dolore addominale |
| Non comune: | Stomatite ¹ , secchezza delle fauci |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | |
| Non comune: | Aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia, ittero |
| Frequenza non nota: | Epatite |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | |
| Molto comune: | Aumento della sudorazione |
| Comune: | Alopecia, eruzione cutanea (incluse le forme eritematosa, maculopapulare, psoriasiforme e vescicolare) secchezza della pelle |
| Non comune: | Prurito, orticaria |
| Non nota: | Angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | |
| Molto comune: | Artralgia |
| Comune: | Mialgia, dolore alle ossa ¹ , osteoporosi, fratture ossee, artrite |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | |
| Non comune: | Aumento della frequenza urinaria |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | |
| Comune: | Sanguinamento vaginale |
| Non comune: | Perdite vaginali, secchezza vaginale, dolore al seno |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| Molto comune: | Spossatezza (inclusa astenia, malessere) |
| Comune: | Edema periferico, dolore toracico |

| | |
|--------------------------|--|
| Non comune: | Edema generale, piressia, secchezza delle mucose, sete |
| <i>Esami diagnostici</i> | |
| Comune: | Aumento di peso |
| Non comune: | Perdita di peso |

¹ Reazioni avverse al 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 letrozolo verso tamoxifene in monoterapia e tra letrozolo-tamoxifene in trattamento sequenziale:

Tabella 2

Monoterapia adiuvante con letrozolo 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 letrozolo in monoterapia – eventi avversi con differenze significative:

| | Letrozolo in monoterapia | 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 letrozolo 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 letrozolo (durata mediana del trattamento di 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 con tamoxifene, significativamente più pazienti trattate con letrozolo hanno riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni per letrozolo, rispetto a 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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi isolati di sovradosaggio con letrozolo.

Non è noto alcun trattamento specifico del 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: L02B G04

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione della stimolazione della crescita mediata dagli estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale, nei casi in cui la proliferazione del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e si utilizza la terapia endocrina. Nelle donne in postmenopausa gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni adrenali - principalmente androstenedione e testosterone - in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto cancerogeno stesso può pertanto essere realizzata inibendo in maniera specifica l'enzima aromatasi.

Letrozolo è un inibitore dell'aromatasi non steroideo. Inibisce l'enzima aromatasi legandosi competitivamente all'eme del citocromo dell'aromatasi P450, determinando quindi una riduzione della biosintesi di estrogeni in tutti i tessuti in cui è presente.

Nelle donne in postmenopausa sane, singole dosi da 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo sopprimono l'estrone e l'estradiolo sierico rispettivamente del 75, 78% e 78% rispetto al basale. La soppressione massima si ottiene in 48 -78 h.

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato, dosi giornaliere da 0,1 mg - 5 mg sopprimono la concentrazione plasmatica di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95%

rispetto al basale in tutte le pazienti trattate. Con dosi di 0,5 mg e superiori, molti valori di estrone ed estrone solfato sono inferiori al limite di rilevamento dei test, indicando quindi che con queste dosi si ottiene la massima soppressione dell'estrone. In tutte queste pazienti la soppressione dell'estrogeno è stata mantenuta per tutto il trattamento.

Letrozolo è altamente specifico nell'inibire l'attività dell'aromatasi. Non è stata osservata alcuna compromissione della steroidogenesi adrenale. Nessuna modifica clinicamente rilevante è stata riscontrata nelle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossi-progesterone e ACTH o nell'attività della renina plasmatica nelle pazienti in postmenopausa trattate con una dose giornaliera di letrozolo da 0,1 mg - 5 mg. Il test di stimolazione con ACTH eseguito 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 cortisolo. Pertanto, non è necessaria supplementazione glucocorticoide e mineralocorticoide.

Nessuna modifica è stata notata nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) tra le donne in postmenopausa sane dopo dosi singole da 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg di letrozolo o nelle concentrazioni plasmatiche di androstenedione tra le pazienti in postmenopausa trattate con dosi giornaliere di 0,1 mg - 5 mg, indicando quindi che il blocco della biosintesi di estrogeni non ha causato accumulo di precursori androgenici. I livelli plasmatici di LH e FSH non sono influenzati da letrozolo nelle pazienti e non lo è nemmeno la funzionalità tiroidea come valutata dal test TSH e di uptake degli ormoni T4 e T3.

Trattamento adiuvante

Studio BIG 1-98

BIG 1-98 è uno studio multicentrico, in doppio cieco in cui più di 8.000 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con recettori ormonali positivi sono state randomizzate ad uno dei seguenti trattamenti:

A. tamoxifene per 5 anni; B. letrozolo per 5 anni; C. tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni; D. letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS); gli endpoints 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 and B) e sui dati dei due gruppi in cui era previsto lo switch (C and 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 letrozolo 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 N=4003 | Tamoxifene N=4007 | HR ¹ (95% IC) P | Letrozolo N=4003 | Tamoxifene N=4007 | HR ¹ (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 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.

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

L'analisi dei gruppi in monoterapia (MAA) per l'aggiornamento a lungo termine dell'efficacia della monoterapia con letrozolo rispetto alla monoterapia con tamoxifene (durata mediana del trattamento adiuvante: 5 anni) è presentata nella 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 Ratio¹ (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 dati 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. 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 endocrino (STA per la popolazione sottoposta a switch):

| | N | Numero di eventi¹ | Hazard ratio² | (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) | 0,96 (0,76, 1,21) | |
| | Letrozolo → Tamoxifene | Tamoxifene² |
| 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 (si/no) | |
| 2 | 624 (40%) pazienti selettivamente trasferite a letrozolo dopo l'apertura del gruppo di trattamento con tamoxifene nel 2005 | |

Study 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 serici. 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 lombare 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 statisticamente significativa in favore del tamoxifene in ciascun time-point.

Trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene (MA-17)

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (MA-17), che ha coinvolto più di 5.100 donne in postmenopausa, 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 letrozolo o con placebo per 5 anni. L'endpoint 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% dei pazienti era seguito per almeno 38 mesi), ha dimostrato che letrozolo 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: (letrozolo 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 letrozolo per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a letrozolo. L'analisi finale ha incluso 1.551 donne che sono passate dal placebo a letrozolo 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 letrozolo 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 letrozolo.

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 P | Letrozolo N=2582 | Placebo N=2586 | HR (95% IC) ² Valore di P |
| Sopravvivenza libera da malattia³ | | | | | | |
| Eventi | 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) |
| Tasso di DFS a 4-anni | 94,4% | 89,8% | | 94,4% | 91,4% | |
| Sopravvivenza libera da malattia³, 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 sottostudio 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 letrozolo 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 sottostudio 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 sottostudio 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 letrozolo 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 a ricevere ognuna letrozolo 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 letrozolo verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene ($P < 0,001$). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia (letrozolo 35% verso tamoxifene 25%, $P = 0,04$) e dalla mammografia (letrozolo 34% verso tamoxifene 16%, $P < 0,001$). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con letrozolo 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 letrozolo e il 17% delle pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto una progressione della malattia alla valutazione clinica.

Trattamento di prima linea

È stato condotto uno studio controllato in doppio cieco comparante Letrozolo 2,5 mg con tamoxifene 20 mg quale terapia di prima linea nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato. In 907 donne letrozolo è stato superiore rispetto a tamoxifene in termini di tempo alla progressione (endpoint primario) e di risposta oggettiva complessiva, tempo al fallimento del trattamento e beneficio clinico.

I risultati sono riepilogati nella Tabella 9:

Tabella 9 Risultati in base a un follow-up mediano di 32 mesi

| Variabile | Statistica | Letrozolo n=453 | Tamoxifene n=454 |
|--|-------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Tempo alla progressione | Mediana | 9,4 mesi | 6,0 mesi |
| | (IC 95% per mediana) | (8,9, 11,6 mesi) | (5,4, 6,3 mesi) |
| | Rapporto di rischio (RR) | 0,72 | |
| | (IC 95% per RR) | (0,62, 0,83) | |
| | <i>P</i> | <0,0001 | |
| Tasso di risposta oggettiva (TRO) | RC+RP | 145 (32%) | 95 (21%) |
| | (IC 95% per tasso) | (28, 36%) | (17, 25%) |
| | Rapporto di previsione | 1,78 | |
| | (IC 95% per rapporto di previsione) | (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 letrozolo 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 letrozolo e di 4,6 mesi per tamoxifene nelle pazienti con metastasi viscerali.

Il disegno dello studio permetteva alle pazienti, al momento della progressione, di passare all'altra terapia o di interrompere lo studio. Circa il 50% delle pazienti è passato al braccio del trattamento opposto e il cross-over è stato praticamente completato entro 36 mesi. Il tempo al cross-over mediano è stato di 17 mesi (da letrozolo a tamoxifene) e 13 mesi (da tamoxifene a letrozolo).

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

Trattamento di seconda linea

Sono stati eseguiti due studi clinici ben controllati comparanti due dosi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) rispettivamente con megestrolo acetato e con aminoglutetimide nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato precedentemente trattato con antiestrogeni.

Il tempo alla progressione non è stato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e megestrolo acetato ($P=0,07$). Differenze statisticamente significative sono state osservate a favore di letrozolo 2,5 mg rispetto a megestrolo acetato nel tasso di risposta oggettiva complessiva del tumore (24% vs 16%, $P=0,04$) e nel tempo al fallimento del trattamento ($P=0,04$). La sopravvivenza complessiva non è stata significativamente differente tra i 2 bracci ($P=0,2$).

Nel secondo studio, il tasso di risposta non è stato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e aminoglutetimide ($P=0,06$). Letrozolo 2,5 mg è stato statisticamente superiore all'aminoglutetimide in termini di tempo alla progressione ($P=0,008$), tempo al fallimento del trattamento ($P=0,003$) e di sopravvivenza complessiva ($P=0,002$).

Cancro mammario maschile

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Letrozolo è assorbito dal tratto gastrointestinale in maniera rapida e completa (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce leggermente il grado di assorbimento (t_{max} mediano 1 ora a digiuno vs. 2 ore a stomaco pieno; e C_{max} media $129 \pm 20,3$ nmol/L a digiuno vs. $98,7 \pm 18,6$ nmol/L a stomaco pieno) ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non è cambiata. L'effetto minimo sul grado di assorbimento non è considerato di rilevanza clinica e pertanto letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame di letrozolo con le proteine plasmatiche è all'incirca del 60%, principalmente con l'albumina (55%). La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è pari all'80% circa di quella nel plasma. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C , l'82% circa della radioattività nel plasma era composto immutato. Pertanto l'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa. Letrozolo si distribuisce nei tessuti rapidamente e capillarmente. Il suo volume di distribuzione apparente allo

steady state è di circa $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

Biotrasformazione

La clearance metabolica in un metabolita carbinolo farmacologicamente inattivo è il principale percorso di eliminazione di letrozolo ($CL_m = 2,1$ L/h), ma è relativamente lenta rispetto al flusso di sangue epatico (circa 90 L/h). Si è scoperto che gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 sono in grado di convertire letrozolo in questo metabolita.

La formazione di metaboliti minori non identificati e l'escrezione renale e fecale diretta svolgono solo un ruolo minore nell'eliminazione complessiva di letrozolo. Entro 2 settimane dalla somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C in volontarie sane in postmenopausa, l'88,2 \pm 7,6% della radioattività è stato recuperato nell'urina e il 3,8 \pm 0,9% nelle feci. Almeno il 75% della radioattività recuperata nell'urina fino a 216 ore (84,7 \pm 7,8% della dose) è stato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati e il 6% a letrozolo inalterato.

Eliminazione

L'emivita dell'eliminazione terminale apparente nel plasma è di circa 2 giorni. Dopo somministrazione giornaliera di 2,5 mg i livelli di steady-state sono raggiunti entro 2 - 6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono circa 7 volte superiori rispetto alle concentrazioni misurate dopo una singola dose da 2,5 mg, mentre sono 1,5 - 2 volte superiori ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni misurate dopo una singola dose, indicando una lieve non-linearità nella farmacocinetica di letrozolo nella somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Dato che i livelli di steady-state sono mantenuti nel tempo, se ne conclude che non si ha alcun accumulo continuo di letrozolo.

Popolazioni speciali

Persone anziane

L'età non ha effetti sulla farmacocinetica del letrozolo.

Compromissione renale

In uno studio che ha coinvolto 19 volontari con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina nelle 24 ore 9-116 mL/min) nessun effetto sulla farmacocinetica di letrozolo è stato riscontrato dopo una singola dose da 2,5 mg.

Compromissione epatica

In uno studio analogo comprendente soggetti con vari gradi di funzionalità epatica, i valori medi AUC dei volontari con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh pari a B) sono stati del 37% maggiori rispetto ai soggetti normali, ma comunque rientranti nell'intervallo osservato nei soggetti senza funzionalità compromessa. In uno studio comparante la farmacocinetica di letrozolo dopo una singola dose orale in otto soggetti maschi con cirrosi epatica e insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh C) con quella dei volontari sani (n=8), AUC e $t_{1/2}$ sono risultati aumentati rispettivamente del 95 e del 187%. Pertanto letrozolo deve essere somministrato con cautela e dopo attenta valutazione del rischio/beneficio potenziale a queste pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In diversi studi preclinici sulla sicurezza condotti su specie animali standard, non vi è stata alcuna evidenza di tossicità sistemica o su organi bersaglio.

Letrozolo ha mostrato un basso grado di tossicità acuta nei roditori esposti fino a 2.000 mg/kg. Nei cani ha causato segni di tossicità moderata a 100 mg/kg.

In studi della tossicità a dosi ripetute in ratti e cani fino a 12 mesi, i principali rilievi osservati possono essere attribuiti all'azione farmacologica del composto. Il livello privo di effetti avversi è stato di 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

Studi sia *in vitro* che *in vivo* sul potenziale mutageno di letrozolo non hanno rivelato alcun'indicazione di genotossicità.

In uno studio sulla carcinogenicità nel ratto della durata di 104 settimane, nei ratti maschi non è stato notato alcun tumore correlato al trattamento. In quelli femmina, è stata rilevata una ridotta incidenza di tumori mammari sia benigni che maligni a tutti i dosaggi di letrozolo.

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 precliniche erano limitate a quelle associate all'azione farmacologica riconosciuta, che è l'unica preoccupazione relativa alla sicurezza per l'uso umano ricavata dagli studi sugli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina
Amido (mais)
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Carbossimetilamido sodico (di tipo A)

Film di rivestimento:

Opadry II 85F32723 Giallo composto da:
Ferro ossido giallo (E172)
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Talco
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)
Poli(vinil alcool)
Lacca di alluminio tartrazina (E102)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in PVC/PVdC – alluminio.

Confezioni: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film; confezione ospedaliera da 50 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

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

040367017 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL
040367029 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367031 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367043 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367056 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367068 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367070 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367082 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367094 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367106 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367118 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
040367120 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2016