

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLTRON 2.5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: letrozolo.

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

Ogni compressa contiene 61,5 mg di lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, gialla, rotonda, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
 - Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormono-sensibile in fase precoce 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, in donne in postmenopausa.
 - Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata in donne in postmenopausa naturale o artificialmente indotta, dopo ripresa o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.
- L'efficacia non è stata dimostrata in pazienti con stato recettoriale estrogenico negativo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulte ed anziane

La dose raccomandata di ZOLTRON è di 2,5 mg una volta al giorno. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio nelle pazienti anziane. Nel trattamento adiuvante, la terapia con ZOLTRON deve essere continuata per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva. Nel trattamento adiuvante, è disponibile un'esperienza clinica di 2 anni (la durata mediana del trattamento è stata di 25 mesi). Nel trattamento adiuvante prolungato è disponibile un'esperienza clinica di 4 anni (durata mediana del trattamento).

Nelle pazienti con malattia avanzata o metastatica, il trattamento con ZOLTRON deve essere continuato finché la progressione tumorale diventa evidente.

Bambini

Non pertinente.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale

Non è richiesto alcun adattamento della dose nelle pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min.

In caso di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min o in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) i dati disponibili non sono sufficienti.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Stato ormonale pre-menopausale
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In pazienti con stato postmenopausale non confermato, prima di iniziare il trattamento si devono valutare i livelli di LH, FSH e/o estradiolo per stabilire la condizione di menopausa.

Compromissione renale

Letrozolo non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. In tali pazienti deve essere attentamente valutato il potenziale rapporto rischio/beneficio prima di somministrare ZOLTRON.

Compromissione epatica

Letrozolo è stato valutato solo in un limitato numero di pazienti senza metastasi, con vari gradi di funzionalità epatica: insufficienza epatica da lieve a moderata e grave insufficienza epatica. In volontari di sesso maschile, non affetti da tumore, con insufficienza epatica grave (cirrosi epatica e classe C secondo la scala Child-Pugh), l'esposizione sistemica e l'emivita terminale del prodotto erano aumentati di 2-3 volte rispetto ai volontari sani. Pertanto, ZOLTRON deve essere somministrato con cautela e dopo attenta considerazione del potenziale rapporto rischio/beneficio in queste pazienti (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Effetti sull'osso

ZOLTRON è un agente potente nell'abbassare gli estrogeni. Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante prolungato, la durata mediana del follow-up di rispettivamente 30 e 49 mesi è insufficiente per valutare in modo completo il rischio di fratture associato ad un uso a lungo termine di ZOLTRON. Le pazienti con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture o con rischio aumentato di osteoporosi devono essere sottoposte ad una valutazione della densità minerale ossea attraverso densitometria ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante prolungato e devono essere monitorate per lo sviluppo di osteoporosi durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

ZOLTRON contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della LAPP lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi clinici di interazione con cimetidina e warfarin indicano che la somministrazione concomitante di letrozolo con questi farmaci non dà luogo ad interazioni clinicamente significative.

Inoltre, una revisione dei dati clinici disponibili indica che non c'è alcuna evidenza di altre interazioni clinicamente rilevanti con i farmaci comunemente prescritti.

Non vi è alcuna esperienza clinica relativa all'uso di letrozolo in associazione con altri farmaci antitumorali.

In vitro, il letrozolo inibisce gli isoenzimi 2A6 e, moderatamente 2C19, del citocromo P450. Pertanto, deve essere usata cautela qualora sia necessario somministrare contemporaneamente

farmaci la cui biodisponibilità dipenda principalmente da questi isoenzimi o che abbiano un ristretto indice terapeutico.

4.6. **Gravidanza e allattamento**

Donne in stato perimenopausale o in età fertile

Il medico deve discutere con le donne che potenzialmente possono diventare gravide (es. donne in stato perimenopausale o postmenopausale recente) la necessità di effettuare un test di gravidanza e di adottare un adeguato sistema contraccettivo prima dell'inizio della terapia con ZOLTRON, finché lo stato postmenopausale non sia stato completamente stabilito (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza

ZOLTRON è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

Allattamento

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

4.7. **Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Si raccomanda di prestare attenzione quando si guida o si usano macchinari poichè, durante il trattamento con letrozolo, sono stati osservati stanchezza e capogiri ed è stata segnalata, anche se poco frequentemente, sonnolenza.

4.8. **Effetti indesiderati**

Letrozolo è stato generalmente ben tollerato nel corso di tutti gli studi clinici come trattamento di prima e seconda linea del carcinoma mammario in fase avanzata e come trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce. Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con letrozolo nella fase metastatica, fino a circa il 70-75% delle pazienti trattate nella fase adiuvante (entrambi i gruppi di trattamento letrozolo e tamoxifene), e fino a circa il 40% delle pazienti trattate nella fase adiuvante prolungata (entrambi i gruppi di trattamento letrozolo e placebo) hanno manifestato delle reazioni avverse. Generalmente le reazioni avverse osservate sono principalmente di natura lieve o moderata. La maggior parte delle reazioni avverse possono essere attribuite alle normali conseguenze fisiologiche della deprivazione estrogenica (es. vampate).

Negli studi clinici le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state vampate di calore, artralgia, nausea e affaticamento. Molte reazioni avverse possono essere attribuite alle normali conseguenze della deprivazione estrogenica (per es. vampate di calore, alopecia e sanguinamento vaginale).

Dopo trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, basato su un follow-up mediano di 28 mesi, i seguenti eventi avversi, indipendentemente dal rapporto di causalità, sono stati riportati con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al gruppo trattato con placebo: vampate di calore (50,7% vs 44,3%), artralgia/artrite (28,5% vs 23,2%) e mialgia (10,2% vs 7,0%). La maggior parte di tali eventi avversi è stata osservata durante il primo anno di trattamento. C'è stata una maggiore ma non significativa incidenza di osteoporosi e di fratture ossee nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con placebo (rispettivamente 7,5% vs 6,3% e 6,7% vs 5,9%).

In un'analisi aggiornata del trattamento adiuvante prolungato, effettuata ad una durata mediana del trattamento con letrozolo di 47 mesi e con placebo di 28 mesi, i seguenti eventi avversi, indipendentemente dal rapporto di causalità, sono stati riportati con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al gruppo trattato con placebo: vampate di calore (60,3% vs 52,6%), artralgia/artrite (37,9% vs 26,8%) e mialgia (15,8%

vs 8,9%). La maggioranza di tali eventi avversi è stata osservata durante il primo anno di trattamento. Nel gruppo di pazienti assegnato al trattamento con placebo e che poi è passato al trattamento con letrozolo è stata osservata una frequenza simile di eventi. C'è stata una maggiore incidenza di osteoporosi e di fratture ossee, in qualsiasi momento dopo la randomizzazione, nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con placebo (rispettivamente 12,3% vs 7,4% e 10,9% vs 7,2%). Nelle pazienti che sono passate dal trattamento con placebo al trattamento con letrozolo, sono stati diagnosticati nuovi casi di osteoporosi nel 3,6% delle pazienti mentre le fratture sono state riportate nel 5,1% delle pazienti, in qualsiasi momento dopo il cambio di terapia.

Nel trattamento adiuvante, indipendentemente dal rapporto di causalità, i seguenti eventi avversi si sono manifestati in qualsiasi momento dopo la randomizzazione rispettivamente nel gruppo letrozolo e nel gruppo tamoxifene: eventi tromboembolici (1,5% vs 3,2%, $P < 0,001$), angina pectoris (0,8% vs 0,8%), infarto del miocardio (0,7% vs 0,4%) ed insufficienza cardiaca (0,9% vs 0,4%, $P = 0,006$).

Le reazioni avverse, riportate in Tabella 1 sono quelle segnalate dagli studi clinici e successivamente, dalla segnalazione spontanea dopo la commercializzazione di letrozolo.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$, non comune $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$, molto raro $< 1/10.000$, comprese le segnalazioni isolate.

Infezioni e infestazioni	
Non comune:	Infezione del tratto urinario
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non comune:	Dolore tumorale (non applicabile per il trattamento adiuvante e per il trattamento adiuvante prolungato)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, ipercolesterolemia
Non comune:	Edema generalizzato
Disturbi psichiatrici	
Comune	Depressione
Non comune:	Ansia inclusi nervosismo, irritabilità
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea, capogiri
Non comune:	Sonnolenza, insonnia, deficit di memoria, disestesia inclusi parestesia, ipoestesia, alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare.
Patologie dell'occhio	
Non comune	Cataratta, irritazione agli occhi, vista offuscata
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari	
Non comune:	Tromboflebite inclusi tromboflebite superficiale e profonda, ipertensione, eventi cardiaci ischemici.
Raro:	Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse.
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, vomito, dispepsia, costipazione, diarrea
Non comune:	Dolori addominali, stomatite, secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici
Non nota:	Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Aumento della sudorazione
Comune:	Alopecia, eruzione cutanea inclusi eruzione eritematosa, maculopapulare, psoriasiforme e vescicolare
Non comune:	Prurito, secchezza della pelle, orticaria
Non nota	Reazione anafilattica, angioedema, necrosi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore alle ossa, osteoporosi, fratture ossee
Non comune	Artrite
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Sanguinamento vaginale, leucorrea, secchezza vaginale, dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Vampate di calore, affaticamento incluso astenia
Comune:	Malessere, edema periferico
Non comune:	Piressia, secchezza della mucosa, sete
Esami diagnostici	
Comune:	Aumento di peso
Non comune:	Perdita di peso

4.9. Sovradosaggio

Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio con letrozolo. Non è noto alcun trattamento specifico per il sovradosaggio; il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore enzimatico. Inibitore non steroideo dell'aromatasi (inibitore della biosintesi di estrogeni); agente antineoplastico.

Codice ATC: L02B G04.

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione dell'effetto proliferativo cellulare mediato da estrogeni è un prerequisito per la successiva 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 postmenopausa gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi che converte gli androgeni surrenali - principalmente l'androstenedione ed il testosterone - in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può pertanto essere ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

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

Nelle donne sane in postmenopausa la somministrazione di dosi singole di 0,1, 0,5 e 2,5 mg di letrozolo sopprimono i livelli sierici di estrone e di estradiolo rispettivamente del 75-78% e del 78% rispetto ai valori iniziali. La soppressione massima viene raggiunta entro 48-78 h.

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata dosi giornaliere di 0,1-5 mg sopprimono le concentrazioni plasmatiche basali di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95% rispetto ai valori iniziali in tutte le pazienti trattate. Con dosi uguali o maggiori di 0,5 mg, molti valori di estrone ed estrone solfato risultano inferiori alla soglia di sensibilità della

metodica del saggio; il che significa che, a queste dosi, si ottiene una maggiore soppressione della produzione estrogenica. Tale soppressione è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento in tutte le pazienti.

L'inibizione dell'attività dell'aromatasi da parte del letrozolo è altamente specifica. Non è stata rilevata alcuna compromissione della steroidogenesi surrenalica. Non sono state rilevate alterazioni clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossi-progesterone e ACTH, nonché della attività della renina plasmatica nelle pazienti in postmenopausa trattate alla dose giornaliera di 0,1-5 mg di letrozolo. Il test di stimolazione con ACTH, eseguito dopo 6 e 12 settimane di trattamento con somministrazioni giornaliere di 0,1-0,25-0,5-1-2,5 e 5 mg, non ha documentato alcuna riduzione della produzione di aldosterone o di cortisolo. Non è pertanto necessario somministrare integratori a base di glucocorticoidi e mineralcorticoidi.

In donne sane in postmenopausa, dopo un'unica somministrazione di 0,1-0,5 e 2,5 mg di letrozolo, non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) né delle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in postmenopausa trattate con somministrazioni giornaliere di 0,1-5 mg. Questi dati indicano che il blocco della biosintesi di estrogeni non determina accumulo di precursori androgenici. Letrozolo non altera i livelli plasmatici di LH ed FSH, né la funzione tiroidea, valutata in base al TSH ed all'uptake di T3 e T4.

Trattamento adiuvante

Uno studio multicentrico, in doppio cieco ha randomizzato più di 8000 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce dopo intervento chirurgico con recettori positivi ad una delle seguenti opzioni:

Opzione 1:

- 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

Opzione 2:

- A. tamoxifene per 5 anni
- B. Letrozolo per 5 anni

I risultati riportati nella Tabella 2 riflettono i risultati ottenuti dai gruppi in monoterapia (Gruppi A e B) in ogni opzione di randomizzazione e i dati dei due gruppi di terapie sequenziali (Gruppi C e D) considerando soltanto gli eventi verificatisi dopo la randomizzazione e fino a 30 giorni dopo la data del passaggio da una terapia all'altra. L'analisi di confronto tra monoterapia e sequenza dei trattamenti ormonali sarà effettuata al raggiungimento del numero di eventi necessario.

Le pazienti erano state seguite per un periodo mediano di 26 mesi, il 76% delle pazienti per più di 2 anni ed il 16% delle pazienti (pari a 1252 pazienti) per 5 anni o più.

L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia (DFS-Disease-Free Survival), valutata come il tempo tra la randomizzazione ed il primo evento di recidiva della malattia primaria a livello loco-regionale o a distanza (metastasi), sviluppo di carcinoma invasivo controlaterale della mammella, comparsa di un secondo tumore primario in sede diversa dalla mammella o decesso per qualsiasi causa. Letrozolo ha ridotto del 19% il rischio di recidiva rispetto a tamoxifene (hazard ratio 0,81; $P=0,003$). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stato dell'84,0% per letrozolo e dell'81,4% per tamoxifene. Il miglioramento della sopravvivenza libera da malattia con letrozolo è evidente già a 12 mesi e si mantiene per oltre 5

anni. Letrozolo ha inoltre ridotto significativamente il rischio di recidiva rispetto a tamoxifene, sia quando era stata precedentemente somministrata chemioterapia adiuvante (hazard ratio 0,72; $P=0,018$) sia senza chemioterapia (hazard ratio 0,84; $P=0,044$).

In relazione all'obiettivo secondario dello studio, la sopravvivenza globale, è stato riportato un totale di 358 decessi (166 nel gruppo letrozolo e 192 nel gruppo tamoxifene). Non è stata osservata una differenza significativa tra i trattamenti nella sopravvivenza globale (hazard ratio 0,86; $P=0,15$). La sopravvivenza libera da malattia a distanza (metastasi a distanza), un parametro surrogato per valutare la sopravvivenza globale, è risultata differente sia complessivamente (hazard ratio 0,73; $P=0,001$) sia nei sottogruppi pre-specificati. Letrozolo ha ridotto significativamente del 17% il rischio di fallimento sistemico rispetto a tamoxifene (hazard ratio 0,83; $P=0,02$).

Tuttavia, sia pure in favore di letrozolo non è stata ottenuta una differenza significativa nel carcinoma mammario controlaterale (hazard ratio 0,61; $P=0,09$). Un'analisi esplorativa della sopravvivenza libera da malattia sulla base dello stato linfonodale ha mostrato che letrozolo è risultato significativamente superiore a tamoxifene nel ridurre il rischio di recidiva in pazienti con linfonodi positivi (HR 0,71; IC 95% 0,59, 0,85; $P=0,0002$) mentre nelle pazienti con linfonodi negativi non si è evidenziata una differenza significativa tra i trattamenti (HR 0,98; IC 95% 0,77, 1,25; $P=0,89$). Questo ridotto beneficio osservato in pazienti con linfonodi negativi è stato confermato da un'analisi esplorativa di interazione ($p=0,03$).

Le pazienti in trattamento con letrozolo hanno avuto un minor numero di secondi tumori rispetto a quelle in trattamento con tamoxifene (1,9% vs 2,4%). In particolare l'incidenza del carcinoma dell'endometrio è stata inferiore con letrozolo rispetto a tamoxifene (0,2% vs 0,4%).

I risultati sono stati riassunti nelle Tabelle 2 e 3. Le analisi riassuntive riportate nella Tabella 4 non riportano i due gruppi di terapie sequenziali previsti dall'opzione di randomizzazione 1 e considerano solo i gruppi in monoterapia:

Tabella 2: Sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale (ITT population)

	Letrozolo N=4003	Tamoxifene N=4007	Hazard Ratio (95 % IC)	P ¹
Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) -eventi (definizione da protocollo, totale)	351	428	0,81 (0,70 - 0,93)	0,0030
Sopravvivenza libera da malattia a distanza (metastasi) (endpoint secondario)	184	249	0,73 (0,60 - 0,88)	0,0012
Sopravvivenza globale (endpoint secondario) - numero dei decessi (totale)	166	192	0,86 (0,70 - 1,06)	0,1546
Sopravvivenza libera da malattia sistemica (endpoint secondario)	323	383	0,83 (0,72 - 0,97)	0,0172
Carcinoma mammario controlaterale (invasivo) (endpoint secondario)	19	31	0,61 (0,35 - 1,08)	0,0910

IC = intervallo di confidenza,
¹ Logrank test, stratificato per l'opzione randomizzazione e per l'uso di precedente chemioterapia adiuvante

ITT = intention-to-treat

Tabella 3: Sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale per stato linfonodale e per precedente chemioterapia adiuvante (ITT population)

	Hazard Ratio, IC 95%	P ¹
Sopravvivenza libera da malattia		

	Hazard Ratio, IC 95%	P ¹
Stato linfonodale		
- Positivo	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
- Negativo	0,98 (0,77 - 1,25)	0,8875
Precedente chemioterapia adiuvante		
- Si	0,72 (0,55 - 0,95)	0,0178
- No	0,84 (0,71 - 1,00)	0,0435
Sopravvivenza globale		
Stato linfonodale		
- Positivo	0,81 (0,63 - 1,05)	0,1127
- Negativo	0,88 (0,59 - 1,30)	0,5070
Precedente chemioterapia adiuvante		
- Si	0,76 (0,51 - 1,14)	0,1848
- No	0,90 (0,71 - 1,15)	0,3951
Sopravvivenza libera da malattia a distanza		
Stato linfonodale		
- Positivo	0,67 (0,54 - 0,84)	0,0005
- Negativo	0,90 (0,60 - 1,34)	0,5973
Precedente chemioterapia adiuvante		
- Si	0,69 (0,50 - 0,95)	0,0242
- No	0,75 (0,60 - 0,95)	0,0184
IC = intervallo di confidenza		
¹ livello di significatività-modello Cox		

Tabella 4 Analisi "primary core": endpoints di efficacia secondo l'opzione di randomizzazione ai gruppi in monoterapia (ITT population)

Endpoint	Opzione	Statistica	Letrozolo	Tamoxifene
Sopravvivenza libera da malattia (Endpoint primario, definizione da protocollo)	1	Eventi / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR (IC 95%), P	0,73 (0,56 - 0,94), 0,0159	
	2	Eventi / n	177 / 917	202 / 911
		HR (IC 95%), P	0,85 (0,69 - 1,04), 0,1128	
	Globale	Eventi / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (IC 95%), P	0,80 (0,68 - 0,94), 0,0061	
Sopravvivenza libera da malattia (con esclusione di tumori secondari)	1	Eventi / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (IC 95%), P	0,73 (0,54 - 0,97), 0,0285	
	2	Eventi / n	159 / 917	187 / 911
		HR (IC 95%), P	0,82 (0,67 - 1,02), 0,0753	
	Globale	Eventi / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (IC 95%), P	0,79 (0,66 - 0,93), 0,0063	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza (endpoint secondario)	1	Eventi / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (IC 95%), P	0,79 (0,56 - 1,12), 0,1913	
	2	Eventi / n	98 / 917	124 / 911
		HR (IC 95%), P	0,77 (0,59 - 1,00), 0,0532	
	Globale	Eventi / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (IC 95%), P	0,78 (0,63 - 0,96), 0,0195	
Sopravvivenza globale	1	Eventi / n	41 / 1546	48 / 1548

(endpoint secondario)		HR (IC 95%), P	0,86 (0,56 - 1,30), 0,4617	
	2	Eventi / n	98 / 917	116 / 911
		HR (IC 95%), P	0,84 (0,64 - 1,10), 0,1907	
	Globale	Eventi / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (IC 95%), P	0,84 (0,67 - 1,06), 0,1340	

P-value si basa su logrank test, stratificato per ciascuna opzione di randomizzazione per l'uso della chemioterapia adiuvante e per l'analisi globale per l'opzione randomizzazione e per l'uso della chemioterapia adiuvante

La durata mediana del trattamento (popolazione valutata per la sicurezza) era di 25 mesi, il 73% delle pazienti è stato trattato per più di 2 anni, il 22% delle pazienti per più di 4 anni. La durata mediana del follow-up era di 30 mesi sia per letrozolo sia per tamoxifene.

Eventi avversi che potrebbero essere correlabili al farmaco in studio sono stati riportati nel 78% delle pazienti trattate con letrozolo rispetto al 73% delle pazienti trattate con tamoxifene.

Gli eventi avversi più comuni che si sono manifestati con letrozolo sono stati vampate di calore, sudorazione notturna, artralgia, aumento di peso corporeo e nausea. Di questi solo l'artralgia si manifestava significativamente con una frequenza maggiore nel braccio letrozolo rispetto a tamoxifene (20% vs 13% per tamoxifene). Il trattamento con letrozolo è stato associato ad un più alto rischio di osteoporosi (2,2% vs 1,2% con tamoxifene). Complessivamente, indipendentemente dalla causalità, sono stati riportati, in qualsiasi momento dopo la randomizzazione, eventi cardiovascolari/cerebrovascolari per proporzioni analoghe di pazienti in entrambi i gruppi di trattamento (10,8% per letrozolo, 12,2% per tamoxifene). Tra questi, sono stati segnalati eventi tromboembolici in misura significativamente meno frequente con letrozolo (1,5%) rispetto a tamoxifene (3,2%) ($P < 0,001$) mentre l'insufficienza cardiaca è stata segnalata in misura significativamente più frequente con letrozolo (0,9%) rispetto a tamoxifene (0,4%) ($P = 0,006$). Tra le pazienti con valori basali di colesterolo totale sierico compresi nell'intervallo di normalità, si è osservato un aumento del colesterolo totale sierico superiore a 1,5 volte il limite superiore normale nel 5,4% delle pazienti nel braccio letrozolo rispetto all'1,1% nel braccio tamoxifene.

Trattamento adiuvante prolungato

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo che ha coinvolto più di 5.100 pazienti in postmenopausa con carcinoma della mammella con recettori positivi o sconosciuti, pazienti libere da malattia dopo il completamento della terapia adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni) sono state randomizzate al trattamento con letrozolo o a placebo.

L'analisi primaria effettuata ad un follow-up mediano di circa 28 mesi (il 25% delle pazienti era stato seguito per almeno 38 mesi), ha evidenziato che letrozolo riduce del 42% il rischio di recidiva rispetto a placebo (hazard ratio 0,58; $P = 0,00003$). Il beneficio statisticamente significativo in DFS a favore di letrozolo, è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale (linfonodi negativi: hazard ratio 0,48; $P = 0,002$; linfonodi positivi: hazard ratio 0,61; $P = 0,002$).

Per la sopravvivenza globale, obiettivo secondario dello studio, è stato riportato un totale di 113 decessi (51 nel gruppo letrozolo, 62 nel gruppo placebo). Complessivamente non è stata rilevata una differenza significativa tra i trattamenti in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio 0,82; $P = 0,29$).

In seguito lo studio è continuato in aperto e le pazienti trattate con placebo potevano passare al trattamento con letrozolo, se lo desideravano. Dopo l'apertura del doppio cieco dello studio, più del 60% delle pazienti nel braccio placebo che erano eleggibili al cambio di terapia, hanno scelto di passare al trattamento con letrozolo (cioè con inizio ritardato del trattamento adiuvante dopo

terapia standard con tamoxifene). Le pazienti che hanno fatto il passaggio da placebo a letrozolo avevano completato la terapia adiuvante con tamoxifene da un tempo mediano di 31 mesi (variazione da 14 a 79 mesi).

Le analisi aggiornate intent-to-treat sono state effettuate ad un follow-up mediano di 49 mesi. Nel gruppo letrozolo almeno il 30% delle pazienti aveva completato i 5 anni e il 59% delle pazienti aveva completato almeno 4 anni di follow-up. L'analisi aggiornata del DFS ha evidenziato che letrozolo ha significativamente ridotto il rischio di recidiva da tumore alla mammella rispetto a placebo (hazard ratio 0,68; IC 95% 0,55 - 0,83; $P=0,0001$). Letrozolo ha anche significativamente ridotto del 41% il rischio di sviluppo di un nuovo carcinoma invasivo controlaterale della mammella rispetto a placebo (odds ratio 0,59; IC 95% 0,36 - 0,96; $P=0,03$). Non è stata osservata una differenza significativa tra i trattamenti in termini di sopravvivenza libera da malattia a distanza o di sopravvivenza globale.

I risultati aggiornati (durata mediana del follow-up era di 40 mesi) del sottostudio per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) (226 pazienti arruolate) hanno rilevato che, a 2 anni, rispetto al basale, le pazienti in trattamento con letrozolo avevano maggiori diminuzioni della densità minerale ossea (BMD) totale dell'anca [diminuzione mediana del 3,8% nella densità minerale ossea (BMD) dell'anca rispetto ad una diminuzione mediana del 2,0% nel gruppo placebo ($P=0,012$, corretto per l'uso di bifosfonati, $P=0,018$)]. Le pazienti in trattamento con letrozolo avevano una diminuzione maggiore della densità minerale ossea della colonna lombare anche se non significativamente diversa.

Nel sottostudio per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) è stata obbligatoria l'assunzione concomitante di supplementi di calcio e di vitamina D.

I risultati aggiornati (durata mediana del follow-up era di 50 mesi) del sottostudio per la valutazione dei lipidi (347 pazienti arruolate) non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo letrozolo e il gruppo placebo nei valori di colesterolo totale o in alcuna frazione lipidica.

Nell'analisi aggiornata dello studio principale, nel braccio letrozolo l'11,1% delle pazienti aveva riportato durante il trattamento eventi avversi cardiovascolari rispetto all'8,6% nel braccio placebo fino al passaggio a letrozolo. Tali eventi comprendono infarto del miocardio (letrozolo 1,3%, vs placebo 0,9%); angina che necessita di intervento chirurgico (letrozolo 1,0% vs placebo 0,8%); peggioramento o angina di nuova insorgenza (letrozolo 1,7% vs placebo 1,2%); eventi tromboembolici (letrozolo 1,0% vs placebo 0,6%) e accidente cerebrovascolare (letrozolo 1,7% vs placebo 1,3%).

Non sono state osservate differenze significative nei punteggi riassuntivi relativi agli aspetti fisici e mentali suggerendo che complessivamente, il trattamento con letrozolo non ha peggiorato la qualità di vita rispetto al placebo. Nella valutazione delle pazienti sono state osservate differenze in favore di placebo in particolare per la funzionalità fisica, il dolore corporeo, la vitalità e gli aspetti sessuali e vasomotori. Anche se statisticamente significative queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Trattamento di prima linea

In donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato è stata condotta una sperimentazione clinica, controllata e in doppio cieco, confrontando letrozolo 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea. Su una popolazione di 907 pazienti, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per quanto riguarda il tempo alla progressione (end-point primario) e le risposte obiettive globali, il tempo al fallimento del trattamento ed il beneficio clinico.

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 5:

Tabella 5: Risultati al 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)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(IC 95% per HR)	(0,62; 0,83)	
	P	<0,0001	
Risposta obiettiva al tumore (ORR)	RC+RP	145(32%)	95(21%)
	(IC 95% per risposta)	(28-36%)	(17-25%)
	Odds ratio	1,78	
	(IC 95% CI per odds ratio)	(1,32-2,40)	
	P	0,0002	
Beneficio clinico complessivo	RC+RR+NC≥24 settimane	226(50%)	173(38%)
	Odds ratio	1,62	
	(IC 95% per odds ratio)	(1,24-2,11)	
	P	0,0004	
Tempo al fallimento del trattamento	Mediana	9,1 mesi	5,7 mesi
	(IC 95% per mediana)	(8,6-9,7 mesi)	(3,7-6,1 mesi)
	Hazard ratio (HR)	0,73	
	(IC 95% per HR)	(0,64-0,84)	
	P	<0,0001	

Il tempo alla progressione di malattia è stato significativamente maggiore così come la percentuale di risposte è stata più elevata per il gruppo di pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con tamoxifene sia nel caso di tumori con stato recettoriale positivo sia nel caso di stato recettoriale sconosciuto. Similmente, il tempo alla progressione di malattia è stato significativamente maggiore e la percentuale di risposte significativamente più elevata per letrozolo indipendentemente dal fatto che fosse stata somministrata una terapia adiuvante antiestrogenica. Il tempo alla progressione di malattia è stato significativamente maggiore per letrozolo indipendentemente dal sito dominante di malattia. Il tempo mediano alla progressione di malattia è stato di quasi due volte maggiore per letrozolo nelle pazienti con sede di malattia solo ai tessuti molli (mediana di 12,1 mesi per letrozolo rispetto a 6,4 mesi per tamoxifene) e nelle pazienti con metastasi viscerali (mediana di 8,3 mesi per letrozolo rispetto a 4,6 mesi per tamoxifene). La percentuale di risposte è stata significativamente maggiore per letrozolo nelle pazienti con sede di malattia solo ai tessuti molli (50% per letrozolo e 34% per tamoxifene) e nelle pazienti con metastasi viscerali (28% per letrozolo e 17% per tamoxifene).

Il disegno dello studio permetteva alle pazienti di effettuare alla progressione di malattia il *cross-over* all'altro trattamento o l'interruzione dello studio. Approssimativamente il 50% delle pazienti ha eseguito il *cross-over* che è stato di fatto completato entro 36 mesi. Il tempo mediano al *cross-over* è stato di 17 mesi (da letrozolo a tamoxifene) e di 13 mesi (da tamoxifene a letrozolo).

La sopravvivenza globale mediana per letrozolo come trattamento di prima linea del carcinoma mammario in stadio avanzato è risultata di 34 mesi rispetto a 30 mesi per tamoxifene (logrank $P=0,53$, non significativo). Letrozolo ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza fino ad almeno 24 mesi. La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è stata del 64% nel gruppo trattato con letrozolo e del 58% nel gruppo trattato con tamoxifene. La mancanza di un vantaggio per letrozolo sulla sopravvivenza globale può essere spiegata con il disegno *cross-over* dello studio.

La durata totale della terapia endocrina (tempo alla chemioterapia) è stata significativamente maggiore per letrozolo (mediana di 16,3 mesi, IC 95%: 15-18 mesi) rispetto a tamoxifene (mediana di 9,3 mesi, IC 95%: 8-12 mesi) (logrank $P=0,0047$).

Tattamento di seconda linea

In pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, precedentemente trattate con antiestrogeni, sono state condotte due sperimentazioni cliniche, controllate, di confronto tra due dosi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) e, rispettivamente, megestrolo acetato e aminoglutetimide.

Per quanto riguarda il tempo di progressione della malattia, non è emersa una differenza statisticamente significativa tra letrozolo (2,5 mg) e megestrolo acetato ($P=0,07$). Complessivamente si sono osservate differenze statisticamente significative a favore del letrozolo (2,5 mg) rispetto al megestrolo acetato per quanto riguarda il grado di risposta obiettiva del tumore (24% versus 16%; $P=0,04$) e il tempo al fallimento della terapia ($P=0,04$). La sopravvivenza globale non è risultata statisticamente significativa tra i due gruppi ($P=0,2$).

Nel secondo studio, il grado di risposta non è risultato statisticamente significativo tra letrozolo (2,5 mg) e aminoglutetimide ($P=0,06$). Il letrozolo (2,5 mg) è risultato statisticamente superiore all'aminoglutetimide per quanto riguarda il tempo alla progressione ($P=0,008$), tempo al fallimento della terapia ($P=0,003$) e la sopravvivenza globale ($P=0,002$).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il letrozolo viene assorbito rapidamente e in modo completo dal tratto gastroenterico (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce lievemente la velocità di assorbimento (t_{max} mediano: 1 ora a digiuno rispetto a 2 ore dopo il pasto; e C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/litro a digiuno rispetto a $98,7 \pm 18,6$ nmol/litro dopo il pasto), ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non varia. Si ritiene che tale modesto effetto sulla velocità di assorbimento non abbia rilevanza clinica e pertanto il letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame del letrozolo alle proteine plasmatiche è di circa 60%, di cui la maggior parte (55%) è legata all'albumina. La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è pari a circa l'80% del 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; pertanto, l'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa. Il letrozolo si distribuisce rapidamente e diffusamente nei tessuti. Il suo volume di distribuzione apparente allo steady-state è di circa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolismo ed eliminazione

La principale via di eliminazione del letrozolo è rappresentata dalla clearance metabolica con formazione di un metabolita farmacologicamente inattivo, il carbinolo ($CL_m = 2,1$ l/h). Tale clearance è tuttavia relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h).

È stato documentato che gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 sono 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 un ruolo di secondo piano nell'ambito dell'eliminazione globale del letrozolo. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C a volontarie sane in post-menopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$ della radioattività è stata recuperata nelle urine ed il $3,8\% \pm 0,9\%$ nelle feci entro 2 settimane. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine 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 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 lo steady-state è stato raggiunto entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono circa 7 volte più elevate delle concentrazioni rilevate dopo una singola somministrazione di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte più alte

rispetto ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni rilevate dopo una dose unica; questo suggerisce che vi è una lieve mancanza 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 vi è accumulo continuo di letrozolo. L'età non ha avuto alcuna influenza sulla farmacocinetica del letrozolo.

Popolazioni speciali

Nell'ambito di uno studio in 19 volontarie con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina delle 24h 9-116ml/min) non sono state rilevate modificazioni della farmacocinetica del letrozolo dopo una singola somministrazione di 2,5 mg. In uno studio simile su soggetti con vari gradi di funzionalità epatica, i valori medi di AUC, nelle volontarie con una moderata compromissione della funzionalità epatica (classe B secondo la scala Child-Pugh) sono stati superiori del 37% rispetto a quelli dei soggetti normali, ma ancora entro i limiti osservati in soggetti senza compromissione della funzionalità epatica. La farmacocinetica di letrozolo è stata valutata in uno studio di confronto in cui, dopo somministrazione di una dose singola orale in 8 soggetti di sesso maschile con cirrosi epatica e insufficienza epatica grave (classe C secondo la scala Child-Pugh) e in volontari sani (N=8), l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita ($t_{1/2}$) sono aumentate rispettivamente del 95 e 187%. Pertanto, ZOLTRON letrozolo deve essere somministrato in queste pazienti con cautela e dopo attenta considerazione del potenziale rapporto rischio/beneficio.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nell'ambito di una serie di studi tossicologici preclinici condotti con specie animali standard non vi è stata alcuna evidenza di tossicità sistemica o a carico di organi bersagli.

La tossicità acuta del letrozolo è stata bassa nei roditori esposti a dosi fino a 2000 mg/kg. Nel cane il letrozolo ha indotto segni di tossicità moderata a dosi fino a 100 mg/kg.

Nell'ambito di studi tossicologici per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane, aventi una durata fino a 12 mesi, i principali reperti osservati possono essere attribuiti all'attività farmacologica del composto. La dose priva di effetti avversi è risultata pari a 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

Studi sul potenziale mutageno del letrozolo condotti sia *in vitro* che *in vivo* non hanno documentato alcuna evidenza di genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi nel ratto della durata di 104 settimane non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento nei ratti maschi. Nelle ratte è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di tumori mammari di natura sia benigna che maligna a tutte le dosi impiegate di letrozolo.

La somministrazione orale del letrozolo a ratte gravide, ha provocato un leggero aumento dell'incidenza delle malformazioni fetali negli animali trattati. Tuttavia, non si è potuto dimostrare se si tratta di una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibitore della biosintesi degli estrogeni) o di un effetto proprio del letrozolo (vedere le raccomandazioni nel paragrafo 4.3 Controindicazioni e 4.6 Gravidanza ed allattamento).

Le osservazioni emerse dagli studi preclinici sono limitate a quelle associate ad azioni farmacologiche note, è questo l'unico problema derivante dall'estrapolazione di dati derivanti da studi effettuati sull'animale alla specie umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Contenuto delle compresse: Lattosio, Cellulosa microcristallina, Amido di mais, Sodio amido glicolato tipo A, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

Rivestimento (Opadry giallo 02B38014): Titanio diossido (E171), Ferro ossido giallo (E172), Macrogol 4000, Ferro ossido rosso (E172), Talco, Ipromellosa.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Validità

4 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e capacità del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezioni: 30 compresse rivestite con film.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040031015 - "2,5 mg Compresse Rivestite con Film" 30 Compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
15/05/2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO
15/05/2012