

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Letrozolo AHCL 2,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: letrozolo.

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

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 61,5 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte e anziane

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, il trattamento con Letrozolo AHCL deve essere continuato fino a quando diventa evidente la progressione tumorale.

Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con Letrozolo AHCL 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 AHCL 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 AHCL deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

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

Danno renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose di Letrozolo AHCL per le pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina ≥ 10 ml/min. Non sono disponibili dati sufficienti nei casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiori a 10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose di Letrozolo AHCL 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 compromissione epatica grave (Child-Pugh C) richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

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

La dose dimenticata deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi tempo per la dose successiva (entro 2 o 3 ore), la dose dimenticata non deve essere assunta e il paziente deve tornare al suo normale orario di assunzione. Le dosi non devono essere raddoppiate perché con dosi giornaliere sopra la dose raccomandata di 2,5 mg, è stata osservata una esposizione sistemica sovraproporzionale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Stato ormonale pre-menopausale
- 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 AHCL devono essere misurati l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale post-menopausale possono ricevere Letrozolo AHCL.

Danno renale

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

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).

Effetto sulle ossa

Letrozolo AHCL è un potente agente nella riduzione dell'estrogeno. Le donne con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture o con un rischio maggiore di osteoporosi devono essere sottoposte a una valutazione della densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante dopo terapia standard e devono essere monitorate durante e dopo il trattamento con il letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e attentamente monitorati. Nel trattamento adiuvante potrebbe essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) sulla base del profilo di sicurezza della paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Altre avvertenze

La somministrazione concomitante di Letrozolo AHCL 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).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Ad oggi non vi è esperienza clinica sull'uso di Letrozolo AHCL 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 l'isoenzima 2A6 e, moderatamente, l'isoenzima 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, clopidrogel).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in stato perimenopausale o in età fertile

Letrozolo AHCL 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 AHCL nonostante un chiaro stato post-menopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione adeguata in caso di necessità.

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con Letrozolo AHCL 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 AHCL 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 AHCL 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 AHCL:

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni
Non comune: Infezione del tratto urinario
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)
Non comune: Dolore tumorale ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario

Non nota:	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipercolesterolemia
Comune:	Anoressia, appetito aumentato
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione
Non comune:	Ansietà (incluso nervosismo), irritabilità
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea, capogiri
Non comune:	Sonnolenza, insonnia, compromissione della memoria, disestesia (incluse parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare, sindrome da tunnel carpale
Patologie dell'occhio	
Non comune	Cataratta, irritazione degli occhi, visione offuscata
Patologie cardiache	
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)
Comune:	Palpitazioni ¹
Patologie vascolari	
Molto comune:	Vampate
Comune:	Iperensione
Non comune:	Tromboflebiti (incluse tromboflebiti delle vene superficiali e profonde)
Raro:	Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, dispepsia ¹ , costipazione, dolore addominale, diarrea, vomito
Non comune:	Secchezza della bocca, stomatite ¹
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Enzimi epatici aumentati, iperbilirubinemia, ittero
Non nota:	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Aumento della sudorazione
Comune:	Alopecia, eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa, maculopapulare, simile a psoriasi, e eritema vescicolare), secchezza della pelle
Non comune:	Prurito, orticaria
Non nota:	Angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore alle ossa ¹ , osteoporosi, fratture ossee, artrite
Non nota	Dita a scatto
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Sanguinamento vaginale
Non comune:	Secrezione vaginale, secchezza vaginale, dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento (inclusa astenia, malessere)
Comune:	Edema periferico, dolore al torace

Non comune:	Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piressia
Esami diagnostici	
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 AHCL verso tamoxifene in monoterapia e tra Letrozolo AHCL-tamoxifene in trattamento sequenziale:

Tabella 2 Monoterapia adiuvante con Letrozolo AHCL verso tamoxifene in monoterapia – eventi avversi con differenze significative

	Letrozolo AHCL,tasso di incidenza		Tamoxifene,tasso di incidenza	
	N=2448		N=2447	
	Durante il trattamento (Mediana 5 anni)	In qualsiasi momento dopo la randomizzazione (Mediana 8 anni)	Durante il trattamento (Mediana 5 anni)	In qualsiasi momento dopo la randomizzazione (Mediana 8 anni)
Fratture ossee	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosi	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventi Tromboembolici	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto del miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Iperplasia endometriale/ tumore endometriale endometrialr	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Nota: “Durante il trattamento” comprende 30 giorni dopo l’ultima dose. “In qualsiasi momento” comprende il periodo di follow-up dopo il completamento o l’interruzione del trattamento in studio. Le differenze erano basate su rapporti di rischio e gli intervalli di confidenza al 95%.

Tabella 3 Trattamento sequenziale verso Letrozolo AHCL in monoterapia – eventi avversi con differenza significativa

	Letrozolo in monoterapia		Letrozolo →tamoxifene	Tamoxifene →Letrozolo
	N=1535		N=1527	N=1541
	5 anni	2anni->3 anni	2anni->3 anni	
Fratture ossee	10,0%		7,7%	9,7%

Disturbi della proliferazione endometriale	0,7%	3,4%**	1,7%**
Ipercolesterolemia	52,5%	44,2%	40,8%*
Vampate	37,6%	41,7%**	43,9%**
Sanguinamento vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significativamente minore rispetto a Letrozolo AHCL in monoterapia ** Significativamente maggiore rispetto a Letrozolo AHCL 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 AHCL 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 AHCL (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, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con Letrozolo AHCL ha riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni per Letrozolo AHCL, 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi isolati di sovradosaggio con letrozolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione della stimolazione della proliferazione cellulare mediata da estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina. Nelle donne in menopausa, gli estrogeni sono principalmente derivati dall'azione dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni surrenali, principalmente l'androstenedione e il testosterone, in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può essere quindi ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

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

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

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

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

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

Trattamento adiuvante

Studio BIG 1-98

BIG 1-98 è uno studio multicentrico, in doppio cieco in cui più di 8.000 donne in post-menopausa 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 Compresse per 5 anni
- C. tamoxifene per 2 anni seguito da Letrozolo Compresse per 3 anni
- D. Letrozolo Compresse per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS); gli endpoint 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 AHCL 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 AHCL N=4003	Tamoxifene N=4007	HR ¹ (95% IC) P	Letrozolo AHCL 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 96 mesi (solo gruppi in monoterapia)

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

Tabella 5 Analisi dei gruppi in Monoterapia: sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale ad un follow-up mediano di 96 mesi (popolazione ITT)

	Letrozolo N=2463	Tamoxifene N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% CI)	Valore di P
Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) ²	626	698	0,87(0,78, 0,97)	0,01
Tempo alla comparsa di metastasi a distanza (endpoint secondario)	301	342	0,86(0,74, 1,01)	0,06
Sopravvivenza globale (endpoint secondario)-decessi	393	436	0,89(0,77, 1,02)	0,08
Analisi di casi censorizzati di DFS ³	626	649	0,83(0,74, 0,92)	
Analisi di dati censorizzati di OS ³	393	419	0,81(0,70, 0,93)	

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

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

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

Analisi dei trattamenti sequenziali (STA)

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

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

	N	Numero di eventi¹	Hazard ratio²	(97,5% intervallo di confidenza)	Valore di P Cox model
[Letrozolo→]Tamoxifene	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozolo	1464	249			

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)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% IC)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozolo → Tamoxifene	Tamoxifene²
Numero di pazienti	1540	1548
Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo)	330	353
Hazard ratio ¹ (99% IC)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Aggiustato per l'uso di chemioterapia (si/no)

² 626 (40%) pazienti selettivamente trasferite a letrozolo dopo l'apertura del gruppo di trattamento con tamoxifene nel 2005

Studio D2407

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

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 post-menopausa con cancro primitivo della mammella con stato recettoriale positivo o sconosciuto che avevano completato il trattamento adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni) sono state randomizzate al trattamento con Letrozolo AHCL 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 AHCL 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 AHCL 51 decessi; placebo 62; HR 0,82; 95% IC 0,56, 1,19).

Di conseguenza, dopo la prima analisi ad interim, lo studio è uscito dal disegno in cieco e continuato in aperto e, i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a Letrozolo AHCL per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a Letrozolo AHCL. L'analisi finale ha incluso 1.551 donne che sono passate dal placebo a Letrozolo AHCL 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 AHCL 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 AHCL.

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

	Follow-up mediano 28 mesi			Follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di <i>P</i>	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di <i>P</i>
Sopravvivenza libera da malattia ³						
Eventi	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 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 malattia , inclusi decessi per qualsiasi causa ³						
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 AHCL 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 AHCL 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 post-menopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna Letrozolo AHCL 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 AHCL verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene ($P<0,001$). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia (Letrozolo AHCL 35% verso tamoxifene 25%, $P=0,04$) e dalla mammografia (Letrozolo AHCL 34% verso tamoxifene 16%, $P<0,001$). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con Letrozolo AHCL 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 AHCL e il 17% delle pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto una progressione della malattia alla valutazione clinica.

Trattamento di prima linea

Uno studio controllato in doppio cieco è stato condotto per confrontare Letrozolo AHCL (letrozolo) 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in post-menopausa con cancro mammario avanzato. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (endpoint primario) ed il tasso di risposte obiettive, il tempo al fallimento del trattamento ed il beneficio clinico.

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9 Risultati ad un follow-up mediano di 32 mesi

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

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

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

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

Trattamento di seconda linea

In donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, precedentemente trattate con anti estrogeni, sono state condotte due sperimentazioni cliniche, ben controllate, di confronto tra due dosi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) e, rispettivamente, megestrolo acetato e aminoglutetimide.

Il tempo alla progressione non è stato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e megestrolo acetato ($P=0,07$). Si sono osservate differenze statisticamente significative a favore del letrozolo 2,5 mg rispetto al megestrolo acetato per quanto riguarda il tasso complessivo di risposta obiettiva del tumore (24% verso 16%, $P=0,04$), e il tempo al fallimento del trattamento ($P=0,04$). La sopravvivenza globale non è risultata significativamente differente tra i 2 gruppi ($P=0,2$).

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

Cancro mammario maschile

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

è stato recuperato nelle urine ed il $3,8 \pm 0,9\%$ nelle feci. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ della dose) è risultato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati ed il 6% a letrozolo immodificato.

Eliminazione

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

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica di letrozolo era proporzionale alla dose dopo dosi orali singole fino a 10 mg (range di dosaggio: 0,01-30 mg) e dopo dosi giornaliere fino a 1,0 mg (range di dosaggio: 0,1 - 5 mg). Dopo una dose singola orale di 30 mg c'è stato un lieve aumento sovrapporzionale rispetto al dosaggio nel valore dell'AUC. La sovrapporzionalità è probabile che sia il risultato di una saturazione di processi metabolici di eliminazione. I livelli di steady sono stati raggiunti dopo 1-2 mesi a tutti i regimi di dosaggio testati (0,1-5,0 mg al giorno).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'età non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di letrozolo.

Danno renale

In uno studio con la partecipazione di 19 volontarie con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina di 24 ore 9-116 ml/min) non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica di Letrozolo dopo una singola dose di 2,5 mg. Oltre a questo studio che ha valutato l'influenza della compromissione renale sul letrozolo, è stata effettuata un'analisi della covarianza sui dati di due studi pilota (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3). La clearance della creatinina (CLcr) calcolata [Studio AR/BC2: intervallo: 19 - 187 mL/min; Studio AR/BC3: intervallo: 10 -180 mL/min] non ha dimostrato una associazione statisticamente significativa tra i livelli plasmatici minimi di letrozolo allo stato stazionario (C_{min}). Inoltre, i dati dello Studio AR/BC2 e dello Studio AR/BC3 nel carcinoma mammario metastatico in seconda linea non hanno mostrato alcuna evidenza di un effetto negativo del letrozolo sulla CLcr o su una compromissione della funzione renale. Pertanto, nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con danno renale ($CLcr \geq 10$ ml/min). Poche informazioni sono disponibili nei pazienti con grave compromissione della funzione renale ($CLcr < 10$ ml/min).

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

La somministrazione orale di letrozolo nelle ratte ha comportato una riduzione nel rapporto accoppiamento e gravidanze e a un aumento delle perdite pre-impianto.

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

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

In uno studio di carcinogenesi della durata di 104 settimane nel topo, nessun tumore correlato al trattamento è stato osservato nei topi maschi. Nei topi femmina, è stato riscontrato un aumento dose correlato dell'incidenza di tumori benigni delle cellule della teca granulosa ovarica, a tutte le dosi di letrozolo.

Questi tumori sono stati considerati correlati all'inibizione farmacologica della sintesi degli estrogeni e possono essere causati da un aumento di LH derivante dalla diminuzione degli estrogeni circolanti.

In ratte e coniglie gravide il letrozolo si è dimostrato embriotossico e fetotossico a seguito di somministrazione orale a dosi clinicamente rilevanti. Nelle ratte che hanno partorito feti vivi, c'è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni fetali comprendenti testa a cupola e fusione vertebrale cervicale/centrale. Non è stato osservato nel coniglio nessun aumento di malformazioni fetali. Non è noto se queste malformazioni siano state una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibizione della biosintesi degli estrogeni) o di un effetto diretto del farmaco (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido glicolato sodico

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento (Opadry 03B82927 giallo)

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio/PVC-PVdC

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolare per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited

Sage House,

319, Pinner Road,

North Harrow,

Middlesex, HA1 4HF,

Regno Unito

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

041070018 "2,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070020 "2,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070032 "2,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070044 "2,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070057 "2,5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070069 "2,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070071 "2,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070083 "2,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070095 "2,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister AL/PVC/PVDC

041070107 "2,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

26 Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco