RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Letrozolo Kabi 2,5 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti
Ogni compressa rivestita con film contiene 79,20 mg di lattosio monoidrato.

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa rivestita con film, gialla, rotonda, biconvessa, con inciso "DB03" su un lato e liscia sull'altro lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormono sensibile invasivo in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata, 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.
- Trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile e un immediato intervento chirurgico non è indicato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte ed anziane

La dose raccomandata di Letrozolo Kabi è di 2,5 mg una volta al giorno. Non è richiesta alcuna modifica della dose nelle pazienti anziane.

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, il trattamento con letrozolo deve essere continuato finché la progressione tumorale risulta evidente.
Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con letrozolo deve essere continuato per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva del tumore, a seconda di cosa si verifichi per prima.
Nel trattamento adiuvante può essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Nel trattamento neoadiuvante, il trattamento con letrozolo deve essere continuato da 4 a 8 mesi in modo da stabilire una riduzione ottimale del tumore. Se la risposta non è adeguata, il trattamento con letrozolo deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

Letrozolo non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. La sicurezza e l'efficacia di letrozolo nei bambini e negli adolescenti 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.

Compromissione renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose di letrozolo 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 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione
Letrozolo deve essere assunto per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

4.3-Controindicazioni

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

Compromissione renale
Letrozolo non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. In tali pazienti deve essere attentamente considerato il potenziale rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di letrozolo.

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

Effetti sull'osso
Letrozolo è un agente potente nell'abbassare gli estrogeni. 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 prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante prolungato e devono essere monitorate durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

attentamente. 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 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 non è raccomandato per pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da gravi deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il metabolismo del letrozolo è mediato in parte dal CYP2A6 e dal CYP3A4. La cimetidina, un inibitore debole aspecifico degli enzimi CYP450, non ha influenzato le concentrazioni plasmatiche del letrozolo. L'effetto degli inibitori potenti di CYP450 non è noto.
Ad oggi non vi è esperienza clinica sull'uso di letrozolo in combinazione con estrogeni o altri agenti antineoplastici, oltre che il tamoxifene. Il tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapie contenenti estrogeni possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo. In aggiunta la somministrazione concomitante di tamoxifene con il letrozolo ha dimostrato di ridurre sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche del letrozolo. La somministrazione concomitante di letrozolo con tamoxifene, altri agenti anti-estrogeni o estrogeni deve essere evitata.

In vitro, il letrozolo inibisce gli isoenzimi 2A6 e, moderatamente il 2C19 del citocromo P450, ma la rilevanza clinica non è nota. Pertanto, deve essere usata cautela qualora sia necessario somministrare il letrozolo in concomitanza con medicinali la cui eliminazione dipende soprattutto da questi isoenzimi e il cui indice terapeutico è ristretto (es. fenitoina, clopidrogel).

4.6-Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in stato perimenopausale o in età fertile
Letrozolo deve essere usato solo in donne con uno stato di post-menopausa definito chiaramente (vedere paragrafo 4.4). Poiché vi sono segnalazioni di donne che hanno recuperato la funzione ovarica durante il trattamento con letrozolo nonostante un chiaro stato postmenopausale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

all’inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione adeguata in caso di necessità.

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

Allattamento
Non è noto se il letrozolo ed i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.
Letrozolo 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 altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve essere usata cautela quando si guidano o si usano macchinari dal momento che con l’uso di letrozolo sono stati riportati stanchezza e capogiri e non comunemente sonnolenza.

4.8-Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le frequenze delle reazioni avverse per letrozolo sono principalmente basate su dati raccolti da studi clinici.
Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con letrozolo nella fase metastatica e circa l’80% delle pazienti in trattamento adiuvante, così come nel trattamento adiuvante prolungato, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ulteriori reazioni avverse importanti che si possono manifestare con letrozolo sono: eventi scheletrici come osteoporosi e/o fratture ossee ed eventi cardiovascolari (comprendenti eventi cerebrovascolari e tromboembolici). La categoria di frequenza per queste reazioni avverse è descritta in Tabella 1.

Elenco in tabella delle reazioni avverse

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

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

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ≥ 10%, comune da ≥1% a <10%, non comune da ≥ 0.1% a < 1%, raro da ≥ 0.01% a < 0.1%, molto raro < 0.01%, 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 (cisti e polipi compresi)	
Non comune:	Dolore tumorale [1]
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Ipercolesterolemia
Comune:	Anoressia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione
Non comune:	Ansietà (incluso nervosismo), irritabilità
Patologie del sitema nervoso	
Comune:	Cefalea, capogiri

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune:	Sonnolenza, insonnia, compromissione della memoria, disestesia (incluse parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Cataratta, irritazione agli occhi, visione offuscata
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazioni[1], tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica)
Patologie vascolari	
Molto comune:	Vampate
Comune	Ipertensione
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:	Aumento degli enzimi epatici
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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore alle ossa[1], osteoporosi, fratture ossee
Non comune:	Artrite
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
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 verso tamoxifene in monoterapia e tra letrozolo-tamoxifene in trattamento sequenziale:

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

	Letrozolo, tasso di incidenza	**Tamoxifene, tasso di incidenza**
Fratture ossee	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporosi	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Eventi tromboembolici	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarto del miocardio	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Iperplasia endometriale/ Tumore endometriale	0,2% (0,4%)	2,3% (2.9%)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	Letrozolo, tasso di incidenza	Tamoxifene, tasso di incidenza
Nota: durata mediana del trattamento 60 mesi. Il periodo riportato comprende il periodo di trattamento più 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Le percentuali in parentesi indicano le frequenze degli eventi in qualsiasi momento dopo la randomizzazione, incluso il periodo		

Tabella 3 Trattamento sequenziale verso Letrozolo in monoterapia – eventi avversi con differenze significative

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Letrozolo in	Letrozolo >Tamoxif	Tamoxifene-> Letrozolo
Fratture ossee	9,9	7,6%*	9,6%
Disturbi della proliferazione endometriale	0,7 %	3,4%**	1,7%**
Ipercolesterolemi	52,5	44,2%*	40,8%
Vampate	37,7	41,7%**	43,9%**
Sanguinamento	6,3	9,6%**	12,7%**
*Significativamente minore rispetto a Letrozolo in monoterapia **Significativamente superiore rispetto a Letrozolo in monoterapia Nota : Il periodo riportato è quello durante il trattamento o quello compreso nei 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento.			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse cardiache
Nel trattamento adiuvante, in aggiunta ai dati presentati in Tabella 2, sono state riportate le seguenti reazioni avverse rispettivamente per letrozolo e tamoxifene (alla durata mediana del trattamento di 60 mesi più 30 giorni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (1,0% vs. 1,0%); insufficienza cardiaca (1,1% vs. 0,6%); ipertensione (5,6% vs. 5,7%); accidente cerebrovascolare/attacco ischemico transiente (2,1% vs. 1,9%).
Nel trattamento adiuvante prolungato sono stati riportati rispettivamente per letrozolo (durata mediana del trattamento di 5 anni) e placebo (durata mediana del trattamento 3 anni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (0,8% vs. 0,6%); angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina (1,4% vs. 1,0%); infarto del miocardio (1,0% vs. 0,7%); eventi tromboembolici* (0,9% vs. 0,3%); ictus/attacco ischemico transitorio* (1,5% vs. 0,8%).
Gli eventi contrassegnati con * avevano differenze statisticamente significative nei due gruppi di trattamento.

Reazioni avverse scheletriche
Per i dati di sicurezza sugli eventi scheletrici nel trattamento adiuvante, si prega di fare riferimento alla Tabella 2.
Nel trattamento adiuvante prolungato, significativamente più pazienti trattate con letrozolo hanno riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni per letrozolo, rispetto a 3 anni per il placebo.

4.9-Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Terapie endocrine. Ormone antagonista e agenti correlati: inibitore dell'aromatasi
Codice ATC: L02B G04

Effetti farmacodinamici
L'inibizione della stimolazione della crescita 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 postmenopausa gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi che converte gli androgeni surrenalici - 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 mg, 0,5 mg 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 ore.

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata dosi giornaliere di 0,1mg-5 mg sopprimono le concentrazioni plasmatiche di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95% rispetto ai valori basali in tutte le pazienti trattate. A dosi pari a 0,5 mg e oltre, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'inibizione dell'attività dell'aromatasi da parte del letrozolo è altamente specifica. Non è stata rilevata alcuna compromissione della steroidogenesi surrenalica. Non sono stati rilevati cambiamenti 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 mg-0,25 mg-0,5 mg -1 mg -2,5 mg e 5 mg, non ha indicato alcuna riduzione della produzione di aldosterone o di cortisolo. Conseguentemente, non è stato necessario somministrare integratori a base di glucocorticoidi e mineralcorticoidi.

Non sono stati osservati cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) tra donne sane in postmenopausa dopo singole dosi di 0,1 mg-0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo, o nelle concentrazioni plasmatiche di androstenedione tra pazienti in postmenopausa trattate con dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg; indicando che il blocco della biosintesi di estrogeni non determina accumulo di precursori androgenici. Né i livelli plasmatici di LH ed FSH, né la funzione tiroidea, valutata in base al TSH e al test dell'uptake di T3 e T4, vengono influenzati dal letrozolo.

Trattamento adiuvante
Studio BIG 1-98

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

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

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS); gli endpoints secondari di efficacia erano tempo alle metastasi a distanza (TDM), sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS), sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia sistemica (SDFS), tasso di carcinoma invasivo mammario controlaterale e tempo alla recidiva di carcinoma mammario.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati in Tabella 4 riflettono i risultati del Primary Core Analysis (PCA) basati sui dati dei gruppi in monoterapia (A e B) e sui dati dei due gruppi in cui era previsto lo switch (C e D) ad un trattamento della durata mediana di 24 mesi ed un follow-up mediano di 26 mesi e ad un trattamento della durata mediana di 32 mesi ed un follow-up mediano di 60 mesi.
Le frequenze per la DFS a 5 anni erano dell'84% per letrozolo e dell'81,4% per il tamoxifene.

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

	Primary Core Analysis follow-up mediano 26 mesi			**follow-up mediano 60 mesi**		
	Letrozolo N=4003	**Tamoxifene N=4007**	**HR[1] (95% CI) *P***	**Letrozolo N=4003**	**Tamoxifene N=4007**	**HR[1] (95% CI) *P***
Sopravvicenza libera da malattia (endpoint priomario) - 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) Numero di decessi	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0.87 (0,75, 1,01)

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

Risultati ad un follow-up mediano di 73 mesi (solo gruppi in monoterapia)
L'analisi dei gruppi in monoterapia (MAA) con aggiornamento a lungo termine dell'efficacia della monoterapia con letrozolo rispetto alla

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

monoterapia con tamoxifene (durata mediana del trattamento adiuvante: 5 anni) è presentata nella Tabella 5.

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

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

[1] 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 eventi[1]**	**Hazard ratio[2]**	**(97,5% intervallo di**	**Valore di P-Cox**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

				confidenza)	model
[Letrozolo →]Tamoxifene	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozolo	1463	178			

[1] Definizione da Protocollo, comprendente i secondi tumori maligni primari non del seno dopo lo switch di terapia/oltre i due anni
[2] Aggiustata per l'uso di chemioterapia

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

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

	Letrozolo →	**Letrozolo**
Numero di pazienti	1540	1546
Numero di pazienti con eventi	236	248
DFS (secondo la definizione da protocollo) Hazard ratio[1] (99%	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrozolo →	**Tamoxifene[2]**
Numero di pazienti	1540	1548
Numero di pazienti con eventi	236	269
DFS (secondo la definizione da	0,87 (0.69, 1,09)	

[1] Aggiustato per l'uso di chemioterapia (si/no)
[2] 624 (40%) pazienti selettivamente trasferite a letrozolo dopo l'apertura del gruppo di trattamento con tamoxifene nel 2005

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%

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nel gruppo di trattamento con letrozolo rispetto ad un aumento mediano dello 0,3% nel gruppo di trattamento con tamoxifene.

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

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

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

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

Trattamento adiuvante prolungato (MA-17)

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Di conseguenza, dopo la prima analisi ad interim lo studio è continuato in aperto e, i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a letrozolo per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a letrozolo. L'analisi finale ha incluso 1.551 donne che sono passate dal placebo a letrozolo in un periodo mediano di 31 mesi (intervallo da 12 a 106 mesi) dopo il completamento della terapia adiuvante con tamoxifene. La durata mediana del trattamento con letrozolo era di 40 mesi.

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

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

	follow-up mediano 28 mesi			**follow-up mediano 62 mesi**		
	Letrozolo N=2582	**Placebo N=2586**	**HR (95% CI)[2] Valore di *P***	**Letrozolo N=2582**	**Placebo N=2586**	**HR (95% CI)[2] Valore di *P***
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[3], inclusi decessi per qualsiasi causa						
Eventi	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0.49, 0.78)	344 (13,3 %)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Tasso di DFS a 5 anni	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metastasi a distanza Eventi	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	follow-up mediano 28 mesi			follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	**Placebo N=2586**	**HR (95% CI)[2] Valore di *P***	**Letrozolo N=2582**	**Placebo N=2586**	**HR (95% CI)[2] Valore di *P***
Sopravvivenza globale						
Decessi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0.82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Decessi[4]	--	--	--	236[5] (9,1%)	170[6] (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza
[1] Quando lo studio è stato aperto nel 2003, 1551 pazienti nel gruppo di trattamento randomizzato con placebo (60% di queste erano eleggibili per il passaggio, ad esempio erano libere da malattia) sono passate al trattamento con letrozolo ad un tempo mediano di 31 mesi dopo la randomizzazione. Le analisi qui presentate ignorano il crossover selettivo.
[2] Stratificati in base allo stato del recettore, lo stato linfonodale e precedente chemioterapia adiuvante.
[3] Definizione da protocollo di eventi di sopravvivenza libera da malattia: recidiva loco-regionale, metastasi a distanza o carcinoma mammario controlaterale.
[4] Analisi esplorative dei tempi di follow-up alla data del passaggio (se verificatosi) nel gruppo di trattamento con placebo.
[5] Follow-up mediano di 62 mesi.
[6] Follow-up mediano fino al passaggio (se verificatosi) 37 mesi.

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

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

Nel sottostudio aggiornato per la valutazione della qualità della vita non ci sono state differenze significative tra i trattamenti riguardo il punteggio di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Trattamento neoadiuvante
Uno studio in doppio cieco (P024) è stato condotto in 337 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna letrozolo 2,5 mg per 4 mesi o tamoxifene per 4 mesi. Al basale tutte le pazienti avevano tumori allo stadio T2-T4c, N0-2, M0, ER e/o PgR positivo e nessuna delle pazienti poteva essere eleggibile per la chirurgia conservativa del seno. Sulla base della valutazione clinica sono state registrate risposte obiettive nel 55% del gruppo di trattamento con letrozolo verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene (P<0,001). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia letrozolo 35% verso tamoxifene 25%, P=0,04) e dalla mammografia letrozolo 34% verso tamoxifene 16%, P<0,001). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con letrozolo verso il 35% delle pazienti nel gruppo di trattamento con tamoxifene (P=0,02) sono state sottoposte a chirurgia conservativa del seno. Durante i 4-mesi del periodo di trattamento preoperatorio, il 12% delle pazienti trattate con letrozolo e il 17% delle pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto una progressione della malattia alla valutazione clinica.

Trattamento di prima linea
Uno studio controllato in doppio cieco è stato condotto per confrontare letrozolo 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in postmenopausa con cancro mammario avanzato. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (endpoint primario) e 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Variabile	Statistica	Letrozolo N=453	Tamoxifene N=454
Tempo alla progressione	Mediana (95% CI per mediana) Hazard ratio (HR) (95% CI per HR) *P*	9.4 mesi (8,9, 11,6 mesi)	6,0 mesi (5,4, 6,3 mesi) 0,72 (0,62, 0,83) < 0,0001
Tasso di risposta (ORR)	RC+PR (95% CI per tasso) Odds ratio (95% CI per odds ratio) *P*	145 (32 %) (28, 36 %)	95 (21 %) 17, 25 %) 1,78 (1,32, 2,40) 0,0002

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

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

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

<u>Trattamento di seconda linea</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In donne in postmenopausa 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 nell'uomo con cancro mammario non è stato studiato.

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il letrozolo viene assorbito rapidamente e completamente 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} media: 129±20,3 nmol/litro a digiuno rispetto a 98,7±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±0,47 l/kg.

Biotrasformazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La principale via di eliminazione del letrozolo è rappresentata dalla clearance metabolica con formazione di un metabolita farmacologicamente inattivo, il carbinolo CLm = 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 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 postmenopausa, l'88,2±7,6% della radioattività è stata recuperata nelle urine ed il 3,8±0,9% nelle feci entro 2 settimane. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore (84,7±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 dose 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.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
L'età non ha effetti sulla farmacocinetica del letrozolo.

Compromissione renale
Nell'ambito di uno studio che ha coinvolto 19 volontarie con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina a 24 h 9-116 ml/min) non sono state rilevate modificazioni sulla farmacocinetica del letrozolo dopo una singola dose di 2,5mg.

Compromissione epatica
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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (t½) sono aumentate rispettivamente del 95 e 187%. Pertanto, 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 preclinici tossicologici 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. Nei cani 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 risultati 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 in ratti maschi della durata di 104 settimane non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento. In ratti femmina è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di tumori mammari di natura sia benigna che maligna a tutte le dosi impiegate di letrozolo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

preoccupazione in termini di sicurezza per l'impiego nell'uomo derivante dall'estrapolazione da studi effettuati negli animali.

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
amido di mais
ipromellosa (Methocel E-15LV) (E464)
silice colloidale anidra
sodio stearato glicolato tipo A
magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:
Opadry giallo composto da:
ipromellosa (Methocel E-15LV) (E464)
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
macrogol -400

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
Confezioni in blisters triplex chiari di PVC/PE/PVDC e foglio di alluminio termosaldato

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Fresenius Kabi Oncology Plc, Lion Court, Farnham Road,
Bordon, Hampshire, GU35 0NF, Regno Unito

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

040165019/M	10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165021/M	14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165033/M	28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165045/M	30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165058/M	50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165060 /M	90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165072/M	100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040165084/M	60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 Ottobre 2011

10-DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).