

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brestoral 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ciascuna compressa contiene 61,5 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Brestoral sono compresse rivestite con film, rotonde, con diametro di 6,1 mm ($\pm 0,2$ mm), biconvesse, di colore giallo.

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 prolungato del carcinoma mammario ormonosensibile invasivo in donne in post-menopausa che hanno precedentemente ricevuto terapia adiuvante standard con tamoxifene per 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile in fase avanzata in donne in post-menopausa.
- Carcinoma mammario in fase avanzata in donne con stato post-menopausale naturale o artificialmente indotto, dopo una progressione o una recidiva della malattia, che siano state trattate in precedenza con anti-estrogeni.
- Trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile e un immediato intervento chirurgico non è indicato.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti e anziani

La dose raccomandata di Brestoral è di 2,5 mg una volta al giorno. Nessun aggiustamento della dose è necessario per pazienti anziani.

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

Nel trattamento adiuvante e adiuvante prolungato, il trattamento con Brestoral deve essere continuato per 5 anni o fino all'insorgenza di una recidiva del tumore, a seconda dell'evento che si verifica per primo. 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 Brestoral 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 Brestoral deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

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

Danno renale

Nessun aggiustamento della dose di Brestoral è necessario per pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina ≥ 10 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti in caso di insufficienza renale con clearance della creatinina minore di 10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Brestoral per pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A o B). Non sono disponibili dati sufficienti per pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Le pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (Child-Pugh C) richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

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

La dose dimenticata deve essere presa non appena la paziente se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi ora di prendere la dose successiva (entro 2 o 3 ore), la dose dimenticata deve essere saltata e la paziente deve proseguire con lo schema di dosaggio regolare. Le dosi non devono essere raddoppiate, poiché con dosi giornaliere superiori alla dose raccomandata di 2,5 mg, è stata osservata una sovra-proporzionalità nell'esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2).

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Stato menopausale

Nelle pazienti in cui lo stato menopausale non è chiaro, si devono misurare i livelli di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o estradiolo prima di iniziare il trattamento con Brestoral. Solo le donne con stato ormonale postmenopausale possono ricevere Brestoral.

Danno renale

Il letrozolo non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. I potenziali rischi/benefici devono essere considerati attentamente prima di somministrare Brestoral a questi pazienti.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C), l'esposizione sistemica e l'emivita terminale erano approssimativamente raddoppiate rispetto ai volontari sani. Questi pazienti devono pertanto essere tenuti sotto stretto controllo (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sull'osso

Brestoral è un potente agente di riduzione degli estrogeni. Donne con anamnesi di osteoporosi e/o fratture o con aumentato rischio di osteoporosi devono essere sottoposte a una valutazione della loro densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e adiuvante prolungato, e monitorate durante e a seguito del trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e attentamente monitorati. Nel trattamento adiuvante può essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni), in base al profilo di sicurezza della paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Altre avvertenze

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Attualmente non c'è esperienza clinica sull'uso di letrozolo in combinazione con estrogeni o altri agenti antitumorali diversi dal tamoxifene. Il tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapie contenenti estrogeni possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo. Inoltre, la somministrazione concomitante di tamoxifene e letrozolo ha dimostrato di ridurre sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche del letrozolo.

La somministrazione concomitante di letrozolo con tamoxifene, altri anti-estrogeni o estrogeni deve essere evitata.

In vitro, il letrozolo inibisce gli isoenzimi del citocromo P450 2A6 e, moderatamente, 2C19, ma la rilevanza clinica non è nota. Pertanto è indicata cautela quando si somministra letrozolo in concomitanza con medicinali la cui eliminazione dipende principalmente da questi isoenzimi e il cui indice terapeutico è ristretto (es. fenitoina, clopidrogel).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in stato peri-menopausale o in età fertile.

Il letrozolo deve essere usato solo in donne con uno stato post-menopausale 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 post-menopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere riguardo un'adeguata contraccezione in caso di necessità.

Gravidanza

In base all'esperienza sull'uomo in cui sono stati riportati casi isolati di difetti alla nascita (fusione labiale e genitali ambigui), Brestoral può causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

Brestoral è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 5.3).

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

Brestoral altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché affaticamento e vertigini sono stati osservati con l'uso di letrozolo e in rari casi è stata riferita sonnolenza, si raccomanda cautela nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le frequenze delle reazioni avverse per il Letrozolo sono basate principalmente sui dati raccolti dagli studi clinici.

Fino a circa un terzo dei pazienti in fase metastatica trattati con Letrozolo, e fino all'80% circa dei pazienti nel trattamento adiuvante come pure nel trattamento adiuvante a lungo termine hanno riferito reazioni avverse. La maggioranza delle reazioni avverse si è verificata durante le prime settimane di trattamento.

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

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

Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

Le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate nella Tabella 1, sono state riportate dagli studi clinici e dall'esperienza successiva alla commercializzazione del letrozolo:

Tabella 1

Le reazioni avverse sono elencate in ordine di frequenza, a partire dai più comuni, usando la seguente convenzione: molto comune $\geq 10\%$, comune da $\geq 1\%$ a $< 10\%$, non comune da $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$, raro da $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, molto raro $< 0,01\%$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni delle vie urinarie

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi i)

Non comune: Dolore tumorale¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Ipercolesterolemia

Comune: Anoressia, aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione

Non comune: Ansia (incluso nervosismo), irritabilità

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea, vertigini

Non comune: Sonnolenza, insonnia, compromissione della memoria, disestesia (inclusi parestesia, ipoestesia), alterazioni del gusto, accidente cerebrovascolare, sindrome del tunnel carpale

Patologie dell'occhio

Non comune: Cataratta, irritazione degli occhi, visione offuscata

Patologie cardiache

Comune: Palpitazioni¹

Non comune: Tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o peggioramento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto miocardico e ischemia miocardica)

Patologie vascolari

Molto comune: Vampate

Comune: Ipertensione

Non comune: Tromboflebite (incluse le tromboflebiti venose superficiali e profonde)

Raro: Embolia polmonare, trombosi arteriale, infarto cerebrovascolare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Dispnea, tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea, dispepsia¹, costipazione, dolore addominale, diarrea, vomito

Non comune: Bocca secca, Stomatiti¹

Patologie epatobiliari:

Non comune: Aumento degli enzimi epatici, Iperbilirubinemia e ittero

Non nota: Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune: Iperidrosi

Comune: Alopecia, eruzioni cutanee (comprese le forme eritematosa, maculopapulare, psoriasiforme e vescicolare), Cute secca

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, dolori ossei¹, osteoporosi, fratture ossee, Artrite

Non nota: Dito a scatto

Patologie renali e urinarie

Non comune: Aumento della frequenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: Sanguinamento vaginale

Non comune: Perdite vaginali, secchezza vaginale, dolori al seno

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: Affaticamento (inclusi astenia, malessere)

Comune: Edema periferico, dolore toracico

Non comune: Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piressia

Esami diagnostici:

Comune: Aumento di peso

Non comune: Perdita di peso

¹ Reazioni avverse al farmaco riportate solo nel trattamento della fase metastatica

Alcune reazioni avverse sono state riportate con notevoli differenze di frequenza nel trattamento adiuvante. Le tabelle seguenti forniscono informazioni sulle differenze significative tra letrozolo e 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	
	N= 2448		N= 2447	
	Durante il trattamento (Mediana 5 anni)	Qualsiasi momento dopo la randomizzazione (Mediana 8 anni)	Durante il trattamento (Mediana 5 anni)	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 miocardico	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Iperplasia endometriale/Tumore endometriale	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Nota: La definizione "Durante il trattamento" comprende 30 giorni dopo l'ultima assunzione della dose. La definizione "Qualsiasi momento" comprende il periodo di follow-up dopo il completamento o l'interruzione del trattamento di studio.

Le differenze sono state basate sui rapporti di rischio e intervalli di confidenza del 95%.

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

	Letrozolo in monoterapia	Letrozolo>Tamoxifene	Tamoxifene>Letrozolo
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 anni	2 anni > 3 anni	2 anni > 3 anni
Fratture ossee	10,0%	7,7%*	9,7%
Disturbi proliferativi dell'endometrio	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 inferiore rispetto a letrozolo in monoterapia			
** Significativamente superiore rispetto a letrozolo in monoterapia			
Note: 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 di tipo cardiaco

Nel trattamento adiuvante, in aggiunta ai dati presentati nella 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% contro 1,0%); insufficienza cardiaca (1,1% contro 0,6%); ipertensione (5,6% contro 5,7%); accidente cerebrovascolare/attacco ischemico transitorio (2,1% contro 1,9%).

Nel trattamento adiuvante prolungato per letrozolo (durata mediana del trattamento 5 anni) e placebo (durata mediana del trattamento 3 anni) sono stati riportati rispettivamente: angina che ha richiesto un intervento chirurgico (0,8% contro 0,6%); angina di nuova insorgenza o peggioramento di angina preesistente (1,4% contro 1,0%); infarto miocardico (1,0% contro 0,7%); evento tromboembolico* (0,9% contro 0,3%); ictus/attacco ischemico transitorio* (1,5% contro 0,8%).

Gli eventi contrassegnati dall'asterisco (*) mostravano differenze statisticamente significative nei due bracci di trattamento.

Reazioni avverse di tipo scheletrico

Per quanto riguarda i dati relativi al trattamento adiuvante sulla sicurezza in ambito scheletrico si rimanda alla Tabella 2.

Nel trattamento adiuvante prolungato, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con letrozolo ha riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e osteoporosi, 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo di trattamento con placebo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento è stata di 5 anni per letrozolo rispetto ai 3 anni del 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 riportati casi isolati di sovradosaggio con letrozolo.

Non è noto alcun trattamento specifico per il sovradosaggio; la terapia deve essere sintomatica e di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina. Antagonisti ormonali e agenti correlati: Inibitore dell'aromatasi, codice ATC: L02BG04.

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione della stimolazione della crescita mediata dagli estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipende dalla presenza di estrogeni e viene utilizzata una terapia endocrina. Nelle donne postmenopausali, gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni surrenali - principalmente androstenedione e testosterone - a estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tumore stesso può quindi essere ottenuta inibendo in maniera specifica l'enzima aromatasi.

Il letrozolo è un inibitore non-steroido dell'aromatasi. Esso inibisce l'enzima aromatasi legandosi competitivamente al gruppo eme del citocromo P450 dell'aromatasi, portando ad una riduzione della biosintesi di estrogeni in tutti i tessuti nei quali è presente.

Nelle donne sane in postmenopausa, dosi singole da 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg di letrozolo sopprimono il livello sierico di estrone ed estradiolo rispettivamente del 75%, 78% e 78% dai valori basali. La soppressione massima si ottiene in 48-78 ore.

Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg hanno soppresso la concentrazione plasmatica di estradiolo, estrone, ed estrone solfato del 75-95% rispetto ai valori basali in tutte le pazienti trattate. Con dosi di 0,5 mg ed oltre, in molti casi i valori di estrone ed estrone solfato erano sotto i livelli di rilevamento nei test, indicando che, con queste dosi, si ottiene una maggiore soppressione degli estrogeni. In tutte le pazienti la soppressione degli estrogeni è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento.

Il letrozolo è altamente specifico nell'inibire l'attività dell'aromatasi. Non è stata riscontrata alcuna compromissione della steroidogenesi surrenale. Non sono state rilevate alterazioni clinicamente significative nelle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossiprogesterone, e ACTH o nell'attività della renina plasmatica tra le donne in post-menopausa trattate con una dose giornaliera di letrozolo da 0,1 a 5 mg. Il test della stimolazione dell'ACTH condotto dopo 6 e 12 settimane di trattamento con dosi giornaliere di 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg e 5 mg non ha indicato alcuna attenuazione della produzione di aldosterone o cortisolo. Pertanto, l'integrazione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi non è necessaria.

Non è stata riscontrata nessuna variazione nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) in donne in post-menopausa sane trattate con dosi singole di 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg di letrozolo o nelle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in post-menopausa trattate con dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg, indicando che il blocco della biosintesi di estrogeni non porta all'accumulo di precursori androgenici. Nei pazienti i livelli plasmatici di LH e FSH non sono influenzati dal letrozolo, né lo è la funzione tiroidea, come valutato dal test di ricaptazione di TSH, T4, e T3.

Trattamento adiuvante

Studio BIG 1-98

Lo studio BIG 1-98 è uno studio multicentrico in doppio cieco nel quale 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 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 (SSM); gli endpoint secondari di efficacia erano il tempo alle metastasi a distanza (TDM), la sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS), la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia sistemica (SDFS), la presenza di carcinoma invasivo mammario controlaterale e il tempo alla recidiva del carcinoma mammario.

Risultati di efficacia ad un follow-up mediano di 26 e 60 mesi

I dati riportati nella Tabella 4 riflettono i risultati della Primary Core Analysis (PCA) basata sui dati dei gruppi in monoterapia (A e B) e sui dati dei due gruppi in cui era prevista l'alternanza del farmaco (C e D) con una durata di trattamento mediana di 24 mesi ed un follow-up mediano di 26 mesi, e una durata di trattamento mediana di 32 mesi ed un follow-up mediano di 60 mesi.

Le percentuali per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni sono risultate dell'84% per il Letrozolo e dell'81,4% per tamoxifene.

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

	Primary Core Analysis					
	Follow-up mediano a 26 mesi			Follow-up mediano a 60 mesi		
	Letrozolo N=4003	Tamoxifene N=4007	Hazard ratio ¹ (95% IC) p	Letrozolo N=4003	Tamoxifene N=4007	Hazard ratio ¹ (95% IC) p
Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) - eventi (definizione del 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)

IC = Intervallo di confidenza

¹ Log rank test, stratificato secondo l'opzione di randomizzazione e l'uso di chemioterapia (sì/no)

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

Risultati ad un follow-up mediano di 96 mesi (solo i bracci in monoterapia)

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

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

	Letrozolo N=2463	Tamoxifene N=2459	Hazard Ratio¹ (95% IC)	Valore di P
Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tempo alla 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 casi censorizzati di OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	-

¹ Log rank test, stratificato secondo l'opzione di randomizzazione e l'uso di chemioterapia (sì/no)

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

³ Osservazioni nel gruppo di trattamento con tamoxifene al momento del passaggio selettivo al letrozolo

Analisi dei Trattamenti Sequenziali (STA)

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

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

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

¹ Definizione come da protocollo, inclusi i secondi tumori maligni primari non mammari, dopo il passaggio di terapia / oltre i due anni

² Aggiustato per l'uso in chemioterapia

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

Tabella 7 Analisi dei Trattamenti Sequenziali (STA) 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 (sì/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, uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico sulla sicurezza effettuato dopo l'approvazione, è stato 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 sono 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 tra i trattamenti in termini di 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 risultavano 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 sono apparsi relativamente stabili nel tempo, mostrando una differenza statisticamente significativa in favore del tamoxifene in ciascun intervallo di rilevazione.

Trattamento adiuvante prolungato (MA-17)

In uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo (MA-17), oltre 5100 donne in post-menopausa con carcinoma mammario primario con stato recettoriale positivo o sconosciuto, che avevano completato la terapia adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni) sono state randomizzate al trattamento con letrozolo o 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 da almeno 38 mesi), ha dimostrato che il 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 del letrozolo è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale. Non ci sono state differenze significative nella sopravvivenza globale: (letrozolo 51 decessi; placebo 62; HR 0,82; 95% IC 0,56, 1,19).

Di conseguenza, dopo la prima analisi ad interim lo studio è uscito dal disegno in cieco ed è continuato in aperto: i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a letrozolo fino a 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 al 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 dopo il passaggio era di 40 mesi.

L'analisi finale condotta ad un follow-up mediano di 62 mesi ha confermato la significativa riduzione del rischio di recidiva di carcinoma mammario con letrozolo.

Tabella 8 Sopravvivenza libera da malattia e globale (popolazione ITT modificata)

	Follow-up mediano 28 mesi ¹			Follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di P	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di P
Sopravvivenza libera da 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 malattia³, inclusi decessi per qualsiasi causa						
Eventi	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Tasso di DFS a 5 anni	90,5%	80,8%	-	88,8%	86,7%	-
Metastasi a distanza	-	-	-	-	-	-
Eventi	57 (2,2%)	93 (3,6)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Sopravvivenza globale	-	-	-	-	-	-
Decessi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Decessi ⁴	- -	- -	- -	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza

¹ Quando lo studio è stato aperto nel 2003, 1551 pazienti nel gruppo di trattamento randomizzato con placebo (60% di queste erano eleggibili per il passaggio - ad esempio erano libere da malattia)

sono passate al trattamento con letrozolo ad un tempo mediano di 31 mesi dopo la randomizzazione. Le analisi qui presentate ignorano il crossover selettivo.

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

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

⁴ Analisi esplorative dei tempi di follow-up al momento 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) pari a 37 mesi.

Nel sottostudio MA-17 per la valutazione dell'osso 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 rispetto al placebo. La sola differenza statisticamente significativa si è verificata a 2 anni e riguardava la BMD totale dell'anca (diminuzione mediana con letrozolo del 3,8% contro diminuzione mediana con placebo del 2,0%).

Nel sottostudio MA-17 per la valutazione dei lipidi non sono emerse differenze significative tra il letrozolo e il placebo riguardo al colesterolo totale o a 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 punteggio di dominio 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 confrontando il letrozolo 2,5 mg al tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata. In 907 donne, il letrozolo era superiore al tamoxifene nel tempo di progressione (endpoint primario) e nella risposta obiettiva globale, tempo di fallimento della terapia e beneficio clinico.

I risultati sono riassunti nella Tabella 9:

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

Variabile	Statistica	Letrozolo n=453	Tamoxifene n=454
Tempo alla progressione	Mediano	9,4 mesi	6.0 mesi
	(95% CI per la mediana)	(8,9, 11,6 mesi)	(5.4, 6.3 mesi)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95% CI for HR)	(0,62, 0,83)	
		P <0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI for il tasso)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1,78	
	(95% CI per odds ratio)	(1,32, 2,40)	
		P= 0,0002	

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

Il disegno dello studio permetteva alle pazienti di *passare* all'altra terapia dopo la progressione o di uscire dallo studio. Circa il 50% delle pazienti *era passato* all'altro gruppo di terapia e il passaggio era virtualmente completo in 36 mesi. Il tempo mediano di passaggio era di 17 mesi (da letrozolo a tamoxifene) e di 13 mesi (da tamoxifene a letrozolo).

Il trattamento con letrozolo nella terapia di prima linea del carcinoma mammario in fase avanzata risultava in una sopravvivenza globale mediana di 34 mesi paragonata a 30 mesi per il tamoxifene (logrank test $P=0,53$, non significativo). L'assenza di un vantaggio per il letrozolo nella sopravvivenza globale potrebbe essere spiegato con il disegno cross-over dello studio.

Trattamento di seconda linea

Due studi clinici controllati sono stati condotti confrontando due dosaggi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) con il megestrolo acetato e l'aminoglutetimide, rispettivamente, in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata precedentemente trattato con anti-estrogeni.

Il tempo alla progressione non era significativamente diverso tra letrozolo 2,5 mg e megestrolo acetato ($P=0,07$). Differenze statisticamente significative sono state osservate a favore del letrozolo 2,5 mg rispetto al megestrolo acetato nel tasso globale obiettivo di risposta tumorale (24% contro 16%, $P=0,04$), e nel tempo al fallimento della terapia ($P=0,04$). La sopravvivenza globale non era significativamente diversa tra i 2 gruppi ($P=0,2$).

Nel secondo studio, il tasso di risposta non era significativamente diverso tra il letrozolo 2.5 mg e l'aminoglutetimide ($P=0,06$). Il letrozolo 2.5 mg era statisticamente superiore all'aminoglutetimide per il tempo alla progressione ($P=0,008$), tempo del fallimento della terapia ($P=0,003$) e sopravvivenza globale ($P=0,002$).

Carcinoma mammario maschile

L'uso di letrozolo nell'uomo con carcinoma 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 diminuisce leggermente il tasso di assorbimento (t_{max} media 1 ora a digiuno contro 2 ore a stomaco pieno; e C_{max} media $129 \pm 20,3$ nmol/litro a digiuno contro $98,7 \pm 18,6$ nmol/litro a stomaco pieno) ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non cambia. L'effetto minore sulla velocità di assorbimento non viene considerato clinicamente rilevante, pertanto il letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame del letrozolo alle proteine plasmatiche è di circa il 60%, principalmente all'albumina (55%). La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è circa l'80% di quella nel plasma. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C , circa l'82% della radioattività nel plasma veniva dal composto inalterato. L'esposizione sistemica ai metaboliti è pertanto bassa. Il letrozolo è distribuito rapidamente e diffusamente ai tessuti. Il suo volume apparente di distribuzione allo stato stazionario è di circa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotrasformazione

La clearance metabolica ad un metabolita carbinolo farmacologicamente inattivo è la via principale di eliminazione del letrozolo ($CL_m = 2,1$ l/h) ma è relativamente lenta se paragonata al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). È stato visto che gli isoenzimi dei citocromo P450 3A4 e 2A6 sono capaci di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti minori non identificati e l'escrezione diretta renale e fecale svolgono solo un ruolo secondario nell'eliminazione globale del letrozolo. A due settimane dalla somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C a volontarie sane in post-menopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$ della radioattività veniva riscontrato nelle urine e il $3,8 \pm 0,9\%$ nelle feci. Almeno il 75% della radioattività riscontrata nelle urine dopo 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ della dose) era attribuibile al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati, e il 6% a letrozolo inalterato.

Eliminazione

L'apparente emivita di eliminazione terminale nel plasma è di circa 2-4 giorni. Dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg livelli stazionari sono raggiunti entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono approssimativamente 7 volte più alte delle concentrazioni misurate dopo una singola dose di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte più alte delle concentrazioni allo stato stazionario previste dalle concentrazioni misurate dopo una singola dose, indicativo di una leggera non-linearità nella farmacocinetica del letrozolo dopo somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Poiché i livelli stazionari vengono mantenuti nel tempo, si può concludere che non vi sia un accumulo continuo di letrozolo.

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica del letrozolo è apparsa proporzionale alla dose dopo somministrazione di singole dosi orali fino a 10 mg (intervallo di dosaggio: 0,01 - 30 mg) e dopo dosi giornaliere fino a 1,0 mg (intervallo di dosaggio: 0,1 - 5mg). In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 30 mg si è osservato un aumento leggermente sovrapporzionale alla dose del valore di AUC. È probabile che la sovrapporzionalità della dose sia il risultato della saturazione di processi metabolici di eliminazione. Dopo 1-2 mesi sono stati raggiunti livelli costanti a tutti i regimi di dosaggio esaminati (0,1-5,0 mg al giorno).

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica del letrozolo.

Danno renale

In uno studio che ha coinvolto 19 volontari con gradi variabili di funzionalità renale (clearance di creatinina in 24 ore 9-116 ml/min) non sono stati rilevati effetti nella farmacocinetica del letrozolo dopo una singola dose di 2,5 mg.

In aggiunta allo studio sopra menzionato che ha valutato l'impatto del danno renale sull'azione del letrozolo, è stata eseguita un'analisi della covarianza sui dati di due studi pilota (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3). La clearance della creatinina calcolata (CLcr) [Studio AR/BC2, intervallo: 19 - 187 ml/min; Studio AR/BC3, intervallo: 10 - 180 ml/min] non ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra i livelli plasmatici minimi del letrozolo allo stato stazionario (Cmin). Inoltre, i dati dello Studio AR/BC2 e dello Studio AR/BC3 relativi al trattamento di seconda linea del carcinoma mammario metastatico non hanno evidenziato alcun effetto avverso del letrozolo sulla CLcr o una compromissione della funzionalità renale.

Pertanto, nei pazienti con danno renale (CLcr \geq 10 ml/min) non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio. Sono disponibili scarse informazioni riguardo i pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (CLcr < 10 ml/min).

Compromissione epatica

In uno studio simile condotto su volontari con diverso grado di funzionalità epatica, i valori medi di AUC dei volontari con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) era del 37% più elevata che nei soggetti normali, ma tuttavia ancora nel range visto in soggetti senza compromissione epatica. In uno studio che paragonava la farmacocinetica del letrozolo dopo una singola dose orale in otto volontari maschi con cirrosi epatica e disfunzione epatica grave (Child-Pugh C) a quella in volontari sani (N=8), AUC e $t_{1/2}$ erano aumentati rispettivamente del 95 e del 187%. Pertanto, il letrozolo deve essere somministrato con cautela ai pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e dopo valutazione del rapporto rischi/benefici nei singoli pazienti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nell'ambito di una serie di studi preclinici di sicurezza condotti in specie animali standard, non c'è stata prova di tossicità sistemica o relativa a organi.

Il letrozolo ha dimostrato un basso grado di tossicità acuta nei roditori esposti a dosi fino a 2000 mg/kg. Nei cani il letrozolo ha causato segni di tossicità moderata a 100 mg/kg.

In studi di tossicità a dosi ripetute fino a 12 mesi nei ratti e nei cani, i principali effetti osservati si possono attribuire all'azione farmacologica del composto. Il livello senza effetti indesiderati era di 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

La somministrazione di letrozolo per via orale nella femmina di ratto ha determinato una riduzione della proporzione tra accoppiamenti e gravidanze ed un aumento delle perdite pre-impianto.

Indagini condotte sul potenziale mutagenico del letrozolo sia *in vitro* che *in vivo* non hanno rilevato segni di alcuna genotossicità.

In uno studio di carcinogenicità nei ratti durato 104 settimane, nei ratti maschi non sono stati osservati tumori correlati alla terapia. Nei ratti femmina, è stata osservata una diminuita incidenza di tumori mammari benigni e maligni a tutte le dosi di letrozolo.

In uno studio di carcinogenicità nel topo durato 104 settimane, non sono stati osservati tumori correlati alla terapia nel topo maschio. Nel topo femmina è stato osservato un incremento generalmente dose-correlato dell'incidenza di tumori ovarici benigni delle cellule della granulosa-teca con tutte le dosi di letrozolo esaminate. Questi tumori sono stati considerati correlati all'inibizione farmacologica della sintesi degli estrogeni e possono essere dovuti all'aumento dell'ormone luteinizzante (LH) conseguente alla 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, si è osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni fetali comprendenti testa a cupola e fusione vertebrale cervicale/centrale. Nel coniglio non è stato osservato nessun aumento di malformazioni fetali. Non è noto se queste malformazioni siano state una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibizione della biosintesi degli estrogeni) o di un effetto diretto del farmaco (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Le osservazioni precliniche erano limitate a quelle associate con l'azione farmacologica riconosciuta, che è l'unico problema in termini di sicurezza per l'utilizzo nell'uomo derivato dagli studi su animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di Mais
Cellulosa Microcristallina
Amido Sodico glicolato (tipo A)
Silice
Magnesio Stearato colloidale anidro.

Le compresse sono rivestite da:

Macrogol
Ipromellosa
Talco
Biossido di Titanio(E171)
Ferro Ossido Giallo(E172)
Ferro Ossido Rosso (E172).

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 per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione di blister PVC/PE/PVDC-Alluminio

Le compresse sono confezionate in blisters da 30 e da 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

SE-10028 Stoccolma

Svezia

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

040387019 - " 2,5 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in PVC/PE/PVDC/AL

040387021 - " 2,5 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Giugno 2011

Data di rinnovo: Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO