

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**  
ZOLTRON 2,5 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa contiene 61,5 mg di lattosio.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, gialla, di forma rotonda e biconvessa.

**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.

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

**4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Pazienti adulte ed anziane

La dose raccomandata di ZOLTRON è di 2,5 mg una volta al giorno. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio nelle pazienti anziane.

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

Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con ZOLTRON 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).

Popolazione pediatrica

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

#### Compromissione renale

Non è richiesto alcun adattamento della dose di ZOLTRON nelle pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina  $\geq 10$  ml/min.

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

#### Compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose di ZOLTRON per le pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A o B). Non sono disponibili dati sufficienti per pazienti con insufficienza epatica grave. Pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) richiedono uno stretto controllo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Stato ormonale pre-menopausale
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Stato menopausale**

In pazienti con stato menopausale non chiaro, prima di iniziare il trattamento con ZOLTRON si devono valutare i livelli di LH (ormone luteinizzante), FSH (ormone follicolo-stimolante) e/o estradiolo per stabilire la condizione di menopausa.

Solo le donne con stato ormonale post-menopausale possono ricevere ZOLTRON.

#### **Compromissione renale**

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

#### **Compromissione epatica**

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**

ZOLTRON 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 attraverso densitometria ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene 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 attentamente (vedere paragrafo 4.8).

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).

#### **Tendinite e rottura del tendine**

Possono verificarsi tendinite e rotture del tendine (raro). Devono essere avviati un attento monitoraggio dei pazienti e misure appropriate (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine interessato (vedere paragrafo 4.8).

#### **Altre avvertenze**

La somministrazione concomitante di ZOLTRON 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).

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

Zoltron contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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 ZOLTRON 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 2C19, del citocromo P450 ma la rilevanza clinica non è nota. Pertanto, deve essere usata cautela qualora sia necessario somministrare contemporaneamente con letrozolo farmaci la cui eliminazione dipenda principalmente da questi isoenzimi o che abbiano un ristretto indice terapeutico (es. fenitoina e clopidrogel).

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Donne in stato perimenopausale o in età fertile**

ZOLTRON 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 ZOLTRON nonostante un chiaro stato postmenopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione adeguata in caso di necessità.

##### **Gravidanza**

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

Sulla base dei dati sull'uomo in cui ci sono stati casi isolati di difetti alla nascita (fusione labiale, genitali ambigui), ZOLTRON può causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza.

Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

#### **Allattamento**

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

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

#### **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**

ZOLTRON altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si richiede di prestare attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari poiché, durante il trattamento con letrozolo, sono stati osservati stanchezza e capogiri ed è stata segnalata, anche se 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 dopo terapia standard con tamoxifene, hanno manifestato delle reazioni avverse. La maggior parte delle reazioni avverse si sono manifestate durante le prime settimane di trattamento.

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

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

##### Elenco in tabella delle reazioni avverse

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

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

#### **Tabella 1**

Le reazioni avverse sono classificate all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune:	Infezione del tratto urinario
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)</b>	
Non comune:	Dolore tumorale <sup>1</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune:	Leucopenia
<b>Disturbi del Sistema immunitario</b>	
Non nota	Reazioni anafilattiche
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Ipercolesterolemia
Comune:	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito,
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Depressione
Non comune:	Ansia (incluso nervosismo), irritabilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Cefalea, capogiri
Non comune:	Sonnolenza, insonnia, compromissione della memoria, disestesia (inclusi parestesia, ipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascolare, sindrome del tunnel carpale.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Cataratta, irritazione agli occhi, visione offuscata
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune:	Palpitazioni <sup>1</sup>
Non comune	Tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica)
<b>Patologie vascolari</b>	
Molto comune	Vampate
Comune	Iperensione
Non comune:	Tromboflebite (inclusi tromboflebite delle vene superficiale e profonda),
Raro:	Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrale
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune:	Dispnea, tosse.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Nausea, vomito, dispepsia <sup>1</sup> , costipazione, diarrea, dolore addominale
Non comune:	Stomatiti <sup>1</sup> , secchezza della bocca
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia, ittero
Non nota:	Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune:	iperidrosi
Comune:	Alopecia, eruzione cutanea (inclusi eruzione eritematosa, maculopapulare, simile a psoriasi e eritema vescicolare), secchezza della pelle

Non comune:	Prurito, orticaria
Non nota	angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme,
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore alle ossa <sup>1</sup> , osteoporosi, fratture ossee, artrite
Non comune	tendinite
Raro	Rottura del tendine
Non nota	Dito a scatto
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	pollachiuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Emorragia vaginale
Non comune	secrezione vaginale, secchezza vulvo-vaginale, dolore al seno
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune:	Affaticamento (incluso astenia, malessere)
Comune:	Edema periferico, dolore toracico
Non comune:	Piressia, secchezza della mucosa, sete, edema generale
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune:	Aumento di peso
Non comune:	Perdita di peso

<sup>1</sup> 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	
	N=2448		N=2447	
	Durante il trattamento (mediana 5 anni)	In qualsiasi momento dopo la randomizzazione (mediana 8 anni)	Durante il trattamento (mediana 5 anni)	In qualsiasi momento dopo la randomizzazione (mediana 8 anni)
Fratture ossee	10,2 %	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosi	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventi Tromboembolici	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto del miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Iperplasia endometriale/tumore endometriale	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

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

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

	<b>Letrozolo in monoterapia</b>	<b>letrozolo→tamoxifene</b>	<b>Tamoxifene→letrozolo</b>
	<b>N=1535</b>	<b>N=1527</b>	<b>N=1541</b>
	5 anni	2 anni→3 anni	2 anni→3 anni
Fratture ossee	10,0%	7,7%*	9,7%
Disturbi della proliferazione endometriale	0,7%	3,4%**	1,7%**
Ipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Vampate	37,6%	41,7%**	43,9%**
Sanguinamento vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significativamente minore rispetto a letrozolo in monoterapia ** Significativamente maggiore rispetto a letrozolo in monoterapia Nota: Il periodo riportato è quello durante il trattamento o quello compreso nei 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento.			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

**Reazioni avverse cardiache**

Nel trattamento adiuvante, in aggiunta ai dati presentati in Tabella 2, sono state riportate le seguenti reazioni avverse rispettivamente per letrozolo e tamoxifene (alla durata mediana del trattamento di 60 mesi più 30 giorni):

angina che ha richiesto un intervento chirurgico (1,0% vs. 1,0%); insufficienza cardiaca (1,1% vs. 0,6%); ipertensione (5,6% vs. 5,7%); accidente cerebrovascolare/attacco ischemico transiente (2,1% vs. 1,9%).

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene sono stati riportati rispettivamente per letrozolo (durata mediana del trattamento di 5 anni) e placebo (durata mediana del trattamento 3 anni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (0,8% vs. 0,6%); angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina (1,4% vs. 1,0%); infarto del miocardio (1,0% vs. 0,7%); eventi tromboembolici\* (0,9% vs. 0,3%); ictus/attacco ischemico transitorio\* (1,5% vs. 0,8%).

Gli eventi contrassegnati con \* avevano differenze statisticamente significative nei due gruppi di trattamento.

**Reazioni avverse scheletriche**

Per i dati di sicurezza sugli eventi scheletrici nel trattamento adiuvante, si prega di fare riferimento alla Tabella 2.

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, significativamente più pazienti trattate con letrozolo hanno riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni per letrozolo, rispetto a 3 anni per il placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.



#### 4.9. Sovradosaggio

Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio con letrozolo.

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

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: 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 successiva risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina. Nelle donne in postmenopausa gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi che converte gli androgeni surrenali - principalmente l'androstenedione ed il testosterone - in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può pertanto essere ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

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

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

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata dosi giornaliere di 0,1-5 mg sopprimono le concentrazioni plasmatiche di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95% rispetto ai valori basali in tutte le pazienti trattate. Con dosi uguali o maggiori di 0,5 mg, molti valori di estrone ed estrone solfato risultano inferiori alla soglia di sensibilità della metodica del saggio; il che significa che, a queste dosi, si ottiene una maggiore soppressione della produzione estrogenica. Tale soppressione è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento in tutte le pazienti.

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

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

#### **Trattamento adiuvante**

*Studio BIG 1-98*

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

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

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

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

I dati in Tabella 4 riflettono i risultati del Primary Core Analysis (PCA) basati sui dati dei gruppi in monoterapia (A 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 e 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 <sup>1</sup> (95% IC) P	Letrozolo N=4003	Tamoxifene N=4007	HR <sup>1</sup> (95% IC) P
Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) -eventi (definizione da protocollo <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Sopravvivenza globale (endpoint secondario) decessi	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Hazard ratio;

IC = intervallo di confidenza

<sup>1</sup> Logrank test, stratificato per randomizzazione e uso di chemioterapia (si/no)

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

**Risultati ad un follow-up mediano di 96 mesi (solo gruppi in monoterapia)**

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

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

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

<sup>1</sup> Logrank test, stratificato per randomizzazione e uso di chemioterapia (si/no)

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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)**

	<b>N</b>	<b>Numero di eventi<sup>1</sup></b>	<b>Hazard Ratio<sup>2</sup></b>	<b>(97,5% intervallo di confidenza)</b>	<b>Valore di P Cox model</b>
[Letrozolo →] Tamoxifene	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozolo	1464	249			

<sup>1</sup> Definizione da Protocollo, comprendente i secondi tumori maligni primari non del seno dopo lo switch di terapia / oltre i due anni

<sup>2</sup> 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).**

	<b>Letrozolo → Tamoxifene</b>	<b>Letrozolo</b>
Numero di pazienti	1540	1546
Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% IC)	1,04 (0,85, 1,27)	
	<b>Letrozolo → Tamoxifene</b>	<b>Tamoxifene<sup>2</sup></b>
Numero di pazienti	1540	1548
Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo)	330	353
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% IC)	0,92 (0,75, 1,12)	

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

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

#### *Studio D2407*

Lo studio D2407 è uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico sulla sicurezza effettuato dopo l'approvazione, disegnato per confrontare gli effetti del trattamento adiuvante con letrozolo e tamoxifene sulla densità minerale ossea (BMD) e i profili lipidici serici. Un totale di 262 pazienti erano state assegnate o al trattamento con letrozolo per 5 anni o a quello con tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni.

A 24 mesi si è notata una differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario; la densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna lombare (L2-L4) ha mostrato una diminuzione mediana del 4,1% nel gruppo di trattamento con letrozolo rispetto ad un aumento mediano dello 0,3% nel gruppo di trattamento con tamoxifene.

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

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

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

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

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

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (MA-17), che ha coinvolto più di 5.100 donne in postmenopausa con cancro primitivo della mammella con stato

recettoriale positivo o sconosciuto che avevano completato il trattamento adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni) sono state randomizzate al trattamento con letrozolo o con placebo per 5 anni.

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

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

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

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

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

	Follow-up mediano 28 mesi			Follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) <sup>2</sup> Valore di P	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) <sup>2</sup> Valore di P
<b>Sopravvivenza libera da malattia<sup>3</sup></b>						
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%	
<b>Sopravvivenza libera da malattia<sup>3</sup>, inclusi decessi per qualsiasi causa</b>						
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 5anni	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Metastasi a distanza</b>						
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)
<b>Sopravvivenza globale</b>						
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 <sup>4</sup>	-----	-----	-----	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> Analisi esplorative dei tempi di follow-up alla data del passaggio (se verificatosi) nel gruppo di trattamento con placebo.

<sup>5</sup> Follow-up mediano di 62 mesi.

<sup>6</sup> Follow-up mediano fino al passaggio (se verificatosi) 37 mesi.

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

### Trattamento di prima linea

In donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato è stata condotta una sperimentazione clinica, controllata e in doppio cieco, confrontando letrozolo 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea. Su una popolazione di 907 pazienti, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per quanto riguarda il tempo alla progressione (end-point primario) e 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 al follow-up mediano di 32 mesi**

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

Variabile	Statistica	Letrozolo n=453	Tamoxifene n=454
	P		0,0002

Il tempo alla progressione è stato significativamente più lungo e la percentuale di risposte significativamente più elevata per letrozolo indipendentemente dal fatto che fosse stata somministrata una terapia adiuvante antiestrogenica o meno. Il tempo alla progressione di malattia è stato significativamente più lungo per letrozolo indipendentemente dal sito dominante di malattia. Il tempo mediano alla progressione di malattia è stato di 12,1 mesi per letrozolo e 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 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* all'altro trattamento o l'interruzione dello studio. Approssimativamente il 50% delle pazienti ha eseguito il *cross-over* che è stato di fatto completato entro 36 mesi. Il tempo mediano al *cross-over* è stato di 17 mesi (da letrozolo a tamoxifene) e di 13 mesi (da tamoxifene a letrozolo).

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

#### Trattamento di seconda linea

In pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, precedentemente trattate con antiestrogeni, 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.

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

Nel secondo studio, il grado di risposta non è risultato 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 ( $P=0,008$ ), tempo al fallimento della terapia ( $P=0,003$ ) 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 in modo completo dal tratto gastroenterico (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce lievemente la velocità di assorbimento ( $t_{max}$  mediano: 1 ora a digiuno rispetto a 2 ore dopo il pasto; e  $C_{max}$  media:  $129 \pm 20,3$  nmol/litro a digiuno rispetto a  $98,7 \pm 18,6$  nmol/litro dopo il pasto), ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non varia. Si ritiene che tale modesto effetto sulla velocità di assorbimento non abbia rilevanza clinica e pertanto il letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

### Distribuzione

Il legame del letrozolo alle proteine plasmatiche è di circa 60%, di cui la maggior parte (55%) è legata all'albumina. La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è pari a circa l'80% del livello plasmatico. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con  $^{14}C$  circa l'82% della radioattività plasmatica è rappresentato dal composto immodificato; pertanto, l'esposizione

sistemica ai metaboliti è bassa. Il letrozolo si distribuisce rapidamente e diffusamente nei tessuti. Il suo volume di distribuzione apparente allo steady-state è di circa  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Biotrasformazione

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

Gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 sono in grado di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti minori non identificati e l'escrezione diretta per via renale e fecale hanno un ruolo di secondo piano nell'ambito dell'eliminazione globale del letrozolo. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con  $^{14}C$  a volontarie sane in post-menopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$  della radioattività è stata recuperata nelle urine ed il  $3,8\% \pm 0,9\%$  nelle feci entro 2 settimane. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore ( $84,7 \pm 7,8\%$  della dose) è stato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati ed il 6% a letrozolo immodificato.

#### Eliminazione

L'apparente emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa da 2 a 4 giorni. Dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg lo steady-state è stato raggiunto entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono circa 7 volte più elevate delle concentrazioni rilevate dopo una singola somministrazione di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte più alte rispetto ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni rilevate dopo una dose unica; questo suggerisce che vi è una lieve mancanza di linearità della farmacocinetica del letrozolo dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Dato che i livelli allo steady-state vengono mantenuti nel tempo, si può concludere che non vi è accumulo continuo di letrozolo.

#### Linearità/non-linearità

La farmacocinetica di letrozolo era proporzionale alla dose dopo dosi orali singole fino a 10 mg (range di dosaggio: 0,01-30 mg) e dopo dosi giornaliere fino a 1,0 mg (range di dosaggio: 0,1 - 5 mg). Dopo una dose singola orale di 30 mg c'è stato un lieve aumento sovraproporzionale rispetto al dosaggio nel valore dell'AUC.

La sovraproporzionalità è probabile che sia il risultato di una saturazione di processi metabolici di eliminazione. I livelli di steady sono stati raggiunti dopo 1-2 mesi a tutti i regimi di dosaggio testati (0,1-5,0 mg al giorno).

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

L'età non ha effetti sulla farmacocinetica del letrozolo.

##### *Compromissione renale*

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

Oltre a questo studio che ha valutato l'influenza della compromissione renale sul letrozolo, è stata effettuata un'analisi covariata sui dati di due studi pivotal (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3). La clearance della creatinina (CL<sub>cr</sub>) calcolata [Studio AR/BC2: range: 19 - 187 mL/min; Studio AR/BC3: range: 10 -180 mL/min] non ha dimostrato una associazione statisticamente significativa tra i livelli plasmatici minimi di letrozolo allo steady-state (C<sub>min</sub>). Inoltre, i dati dello Studio AR/BC2 e dello Studio AR/BC3 nel carcinoma mammario metastatico in seconda linea non hanno mostrato alcuna evidenza di un effetto negativo del letrozolo sulla CL<sub>cr</sub> o su una compromissione della funzione renale.



Pertanto, nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale (CLcr  $\geq$  10 ml/min). Poche informazioni sono disponibili nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (CLcr <10 ml/min).

#### *Compromissione epatica*

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

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Nell'ambito di studi tossicologici per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane, aventi una durata fino a 12 mesi, i principali 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.

La somministrazione orale del letrozolo a ratti femmine ha comportato una riduzione nel rapporto accoppiamento e gravidanza e un aumento delle perdite pre-impianto.

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

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

In uno studio di carcinogenesi su topi della durata di 104-settimane, non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento nei topi maschi. In topi di sesso femminile, è stato osservato un incremento generalmente dose correlato nell'incidenza di tumori benigni delle cellule della teca granulosa ovarica con tutte le dosi di letrozolo testate. Questi tumori sono stati considerati correlati all'inibizione farmacologica della sintesi degli estrogeni e possono essere causati da un aumento di LH derivante dalla diminuzione degli estrogeni circolanti.

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

Le osservazioni emerse dagli studi preclinici sono limitate a quelle associate all'attività farmacologica nota, che rappresenta l'unico ambito di preoccupazione in termini di sicurezza per l'impiego nell'uomo derivante dall'estrapolazione di dati derivanti da studi effettuati sull'animale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Lattosio

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Sodio amido glicolato tipo A

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato.

Rivestimento:

Opadry giallo 02B38014 costituito da:

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol 4000

Ferro ossido rosso (E172)

Talco

Ipromellosa.

**6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3. Periodo di validità**

4 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezione da 30 compresse rivestite con film.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Istituto Gentili S.r.l. – Via San Giuseppe Cottolengo 15, 20143 Milano (MI)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse - AIC n. 040031015

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

Data della prima autorizzazione: 15/05/2012

Data del rinnovo più recente: 15/05/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**