

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg di letrozolo.

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 61,5 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, gialle, rotonde biconvesse, con impressa la scritta L900 su un lato e 2,5 sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile 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, dopo ripresa o progressione della malattia, in donne in postmenopausa naturale o artificialmente indotta, che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.
- Trattamento neoadiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER-2 negativo in cui la chemioterapia non è possibile ed un immediato intervento chirurgico non è indicato.

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 consigliata di RAZIOLET è di 2,5 mg una volta al giorno. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio nelle pazienti anziane.

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

Nella terapia adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con RAZIOLET deve essere continuato per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva del tumore, a seconda di cosa di verificarsi per prima.

Nel trattamento adiuvante può essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nel trattamento neo-adiuvante, il trattamento con RAZIOLET 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 RAZIOLET deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

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

Danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di RAZIOLET per le pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina \geq a 10 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti nei casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min (vedere paragrafo 4.4 e 5.2)

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

RAZIOLET 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 ed il paziente deve tornare al suo normale orario di assunzione. Le dosi non devono essere raddoppiate perché con dosi giornaliere sopra la dose raccomandata di 2,5 mg, è stata osservata una esposizione sistemica sovraproporzionale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Stato menopausale

Nelle pazienti in cui la condizione di postmenopausa non è completamente definita, prima di iniziare il trattamento con RAZIOLET si dovranno determinare i livelli di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale postmenopausale possono ricevere RAZIOLET.

Danno renale

RAZIOLET non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. Prima di somministrare RAZIOLET in queste pazienti deve essere valutato accuratamente il potenziale rapporto rischio/beneficio.

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 sulle ossa

RAZIOLET è un potente agente nell'abbassare gli estrogeni. Le pazienti con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture, o con aumentato rischio di osteoporosi, devono essere sottoposte sistematicamente a una valutazione della densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e adiuvante dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene, e devono essere monitorate per lo sviluppo di osteoporosi durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati attentamente.

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 RAZIOLET con tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapie contenenti estrogeni, deve essere evitata in quanto queste sostanze possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo (vedere paragrafo 4.5).

Poiché le compresse contengono lattosio, RAZIOLET non è raccomandato per pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da gravi deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 relativa all'uso di RAZIOLET in associazione con estrogeni o altri farmaci antitumorali, oltre che il tamoxifene.

Il tamoxifene, altri antiestrogeni 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 antiestrogeni 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 il letrozolo in concomitanza con medicinali la cui eliminazione dipende soprattutto da questi isoenzimi e il cui indice terapeutico è ristretto (es. fenitoina, clopidogrel).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in stato perimenopausale o in età fertile

RAZIOLET deve essere usato solo in donne con uno stato di postmenopausa definito chiaramente (vedere paragrafo 4.4). Poiché vi sono segnalazioni di donne che hanno recuperato la funzione ovarica durante il trattamento con RAZIOLET nonostante un chiaro stato postmenopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione adeguata in caso di necessità.

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

RAZIOLET è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3)

Fertilità

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

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

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

Poiché stanchezza e capogiri 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 RAZIOLET sono principalmente basate su dati raccolti da studi clinici.

Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con RAZIOLET nella fase metastatica e circa l'80% delle pazienti in trattamento adiuvante, così come nel trattamento adiuvante a lungo termine, hanno manifestato delle reazioni avverse. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata 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 RAZIOLET 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 RAZIOLET 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 RAZIOLET.

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 $\geq 10\%$, comune da $\geq 1\%$ a $\leq 10\%$, non comune $\geq 0,1\%$ a $\leq 1\%$, raro $\geq 0,01\%$ a minore $0,1\%$, molto raro $< 0,01\%$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Non comune: Infezione del tratto urinario.

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

Non comune: Dolore tumorale¹

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: Leucopenia.

Patologie del sistema immunitario:

Non nota: Reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comune: Ipercolesterolemia

Comune: Anoressia, appetito aumentato.

Disturbi psichiatrici:

Comune: Depressione.

Non comune: Ansia (incluso nervosismo), irritabilità.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea, capogiri.

Non comune: Sonnolenza, insonnia, diminuzione della memoria, disestesia (incluse parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare, sindrome del tunnel carpale.

Patologie dell'occhio:

Non comune: Cataratta, irritazione degli occhi, visione offuscata.

Patologie cardiache:

Non comune: Palpitazioni¹, tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica).

Patologie vascolari:

Molto comune: Vampate

Comune: Ipertensione
Non comune: Tromboflebiti (inclusa tromboflebite superficiale e profonda),
Raro: Embolia polmonare, trombosi arteriosa, 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 : enzimi epatici aumentati
Non nota: Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune: Iperidrosi
Comune: Alopecia, eruzione cutanea (inclusa eruzione 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, dolore alle ossa¹, osteoporosi, fratture ossee.
Non comune: Artrite, Tendinite
Non nota: Dito a scatto, Rottura del tendine

Patologie renali ed urinarie:

Non comune: Aumento della frequenza urinaria.

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:

Comune: Sanguinamento vaginale,
Non comune: Secchezza vaginale, secchezza vaginale, dolore al seno

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: Affaticamento (incluso astenia, malessere)
Comune: Edema periferico
Non comune: Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piresia.

Esami diagnostici:

Comune: Aumento di peso
Non comune: Perdita di peso

¹ Reazioni avverse al farmaco segnalate solo nel trattamento della fase metastatica.

Alcune reazioni avverse sono state segnalate con considerevoli differenze di frequenza nel trattamento adiuvante.

Le tabelle seguenti forniscono informazioni sulle significative differenze tra RAZIOLET verso tamoxifene in monoterapia e tra RAZIOLET -tamoxifene in trattamento sequenziale.

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

	RAZIOLET , tasso d'incidenza		Tamoxifene, Tasso d'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 sui rapporti di rischio e gli intervalli di confidenza al 95%.

Tabella 3 Trattamento sequenziale verso RAZIOLET in monoterapia-eventi avversi con differenze significative

	Raziolet in monoterapia	Raziolet □ tamoxifen	Tamoxifen □RAZIOLET
	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 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 RAZIOLET in monoterapia
 ** Significativamente maggiore rispetto a RAZIOLET 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 RAZIOLET 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 per RAZIOLET (durata mediana del trattamento 5 anni) e placebo (durata mediana del trattamento 3 anni) sono state riportate rispettivamente le seguenti reazioni avverse: RAZIOLET : 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 tromboembolitici* (0,9% vs. 0,3%); ictus/attacco ischemico transitorio* (1,5% vs. 0,8%).

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

Reazioni avverse scheletriche

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

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con RAZIOLET ha riportato fratture ossee o osteoporosi RAZIOLET (fratture ossee, 10,4% e

osteoporosi 12,2%) rispetto ai pazienti nel gruppo (rispettivamente 5,8% e 6,4%). La durata mediana del trattamento era di 5 anni RAZIOLET rispetto a 3 anni per il placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio con RAZIOLET .

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina. Ormone antagonista e agenti correlati: inibitore dell'aromatasi, codice ATC: L02B G04

Effetti farmacodinamici:

L'eliminazione dell'effetto proliferativo cellulare mediato da estrogeni è un prerequisito per la successiva risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina.

Nelle donne in postmenopausa gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima aromatasi che converte gli androgeni surrenali - principalmente l'androstenedione ed il testosterone - in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può pertanto essere ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

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

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

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

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

Non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) in donne sane in postmenopausa dopo un'unica somministrazione di 0,1 mg - 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo, nonché delle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in postmenopausa trattate con somministrazioni giornaliere di 0,1 mg - 5 mg; questo indica che il blocco della biosintesi di estrogeni non determina accumulo di precursori androgenici. Né i livelli plasmatici di LH ed FSH, né la funzione tiroidea,

valutata in base al TSH e al test dell'uptake di T3 e T4, vengono influenzati dal letrozolo.

Trattamento adiuvante:

Studio BIG 1-98

BIG 1-98 è uno studio multicentrico, in doppio cieco, in cui più di 8000 pazienti in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con stato recettoriale positivo sono state randomizzate ad uno dei seguenti trattamenti: A. tamoxifene per 5 anni; B. RAZIOLET per 5 anni; C. tamoxifene per 2 anni seguito da RAZIOLET per 3 anni; D. RAZIOLET 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, sopravvivenza libera da malattia sistemica (SDFS), tasso di carcinoma invasivo mammario controlaterale e tempo alla recidiva di carcinoma mammario.

Risultati di efficacia di followup 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 2 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 RAZIOLET e dell'81,4% per il tamoxifene.

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

	Primary Core Analysis					
	follow-up mediano 26 mesi			follow-up mediano 60 mesi		
	Raziolet N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Raziolet N=4003	Tamoxife n N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) – eventi (definizione da protocollo ²)	351	428	0.81 (0.70,0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77,0.96) 0.008
Sopravvivenza globale (end point secondario)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)
Numero di decessi						

HR = Hazard ratio; CI = intervallo di confidenza

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

² DFS eventi: 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.

Resultati ad un follow-up mediano di 96 mesi (solo gruppi di monoterapia)

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

	RAZIOLET N=2463	Tamoxifene N=2459	Hazard Ratio ¹ (95 % CI)	P Value

Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) ²	626	698	0.87 (0.78, 0.97)	0.01
Tempo alla comparsa di metastasi a distanza (endpoint secondario)	301	342	0.86 (0.74, 1.01)	0.06
Sopravvivenza globale (endpoint secondario) – decessi	393	436	0.89 (0.77, 1.02)	0.08
Analisi di casi censorizzati di DFS ³	626	649	0.83 (0.74, 0.92)	
Analisi di dati censorizzati di OS ³	393	419	0.81 (0.70, 0.93)	

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

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

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

Analisi dei trattamenti sequenziali (STA)

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

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

	N	Numero di eventi ¹	Hazard ratio ²	(97.5% intervallo di confidenza)	Valore di P Cox model
[Letrozolo→]Tamoxifene	1460	254	1.03	(0.84, 1.26)	0.72
Letrozolo	1464	249			

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

2 Aggiustata per l'uso di chemioterapia

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

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

	Letrozolo→Tamoxifene	Letrozolo
Numero di pazienti	1540	1546
Numero di pazienti con DFS (secondo la definizione da protocollo)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% CI)	1.04 (0.85, 1.27)	
	Letrozolo→Tamoxifene	Tamoxifene ²
Numero di pazienti	1540	1548
Numero di pazienti con DFS (secondo la definizione da protocollo)	330	353
Hazard ratio ¹ (99% IC)	0.92 (0.75, 1.12)	

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

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

Study 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) ed i profili lipidici serici. Un totale di 262 pazienti era stato assegnato 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 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 di colesterolo totale nel gruppo di trattamento con tamoxifene erano diminuiti del 16% dopo 6 mesi rispetto al basale e questa diminuzione è stata mantenuta nelle visite successive fino a 24 mesi. Nel gruppo di trattamento con letrozolo, i livelli di colesterolo totali erano relativamente stabili nel tempo, mostrando una differenza statisticamente significativa in favore del tamoxifene in ciascun intervallo di rilevazione.

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 RAZIOLET 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 RAZIOLET ha significativamente ridotto il rischio di recidiva di cancro mammario nel 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: RAZIOLET 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 e, i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a RAZIOLET per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a RAZIOLET. L'analisi finale ha incluso 1.551 donne che sono passate dal placebo a RAZIOLET 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 RAZIOLET 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 RAZIOLET.

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

	follow-up mediano 28 mesi ¹			follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² valore di P	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² valore di P
Sopravvivenza libera da malattia³						
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%	

	follow-up mediano 28 mesi ¹			follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² valore di P	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² valore di P
Sopravvivenza libera da 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; CI = Intervallo di confidenza

1 Quando lo studio è stato aperto nel 2003, 1551 pazienti nel gruppo di trattamento randomizzato con placebo (60% di queste erano eleggibili per il passaggio, ad esempio erano libere da malattia) sono passate al trattamento con letrozolo ad un tempo mediano di 31 mesi dopo la randomizzazione. Le analisi qui presentate ignorano il crossover selettivo.

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

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

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

5 Follow -up mediano 62 mesi.

6 Follow-up mediano fino al passaggio (se verificatosi) 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 RAZIOLET confrontato con il placebo. La sola differenza statisticamente significativa verificatasi a 2 anni era nella BMD totale dell'anca (diminuzione mediana con letrozolo di 3,8% verso diminuzione mediana con placebo di 2,0%).

Nel sottostudio per la valutazione dei lipidi MA-17 non ci sono state differenze statisticamente significative tra i trattamenti riguardo al punteggio di sintesi della componente fisica o mentale, o in qualsiasi dominio di punteggio nella scala SF-36. Nella scala MENQOLL, una significativa maggioranza di donne nel gruppo di trattamento con RAZIOLET 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 neo adiuvante

Uno studio in doppio cieco (P024) è stato condotto in 337 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna RAZIOLET 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 RAZIOLET verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene ($P < 0.001$). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia RAZIOLET 35% verso tamoxifene 25%, ($P = 0.04$) e dalla mammografia RAZIOLET 34% verso tamoxifene 16% ($P < 0.001$). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con RAZIOLET 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 RAZIOLET e il 17% delle pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto una progressione della malattia alla valutazione clinica.

Trattamento di prima linea

Uno studio controllato in doppio cieco è stato condotto per confrontare RAZIOLET (letrozolo) 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in post-menopausa con cancro mammario avanzato. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (end-point primario) e nella risposta obiettiva globale, il tempo al fallimento del trattamento e il beneficio clinico.

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 9:

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

Variabile	Statistica	Raziolet N =453	Tamoxifene N =454
Tempo alla progressione	Mediana	9.4 mesi	6.0 mesi
	(95% CI per mediana)	(8.9, 11.6 mesi)	(5.4, 6.3 mesi)
	Hazard ratio (HR)	0.72	
	(95% CI for HR)	(0.62, 0.83)	
	<i>P</i>	<0.0001	
Tasso di risposta (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI per tasso)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1.78	
	(95% CI per odds ratio)	(1.32, 2.40)	
	<i>P</i>	0.0002	

Il tempo alla progressione è stato significativamente più lungo e il tasso di risposta significativamente più elevato per letrozolo indipendentemente dal fatto che fosse stata somministrata una terapia adiuvante antiestrogenica o meno. Il tempo alla progressione è stato significativamente più lungo per letrozolo indipendentemente dal sito dominante di malattia. Il tempo mediano alla progressione è stato di 12,1 mesi per RAZIOLET e di 6,4 mesi per tamoxifene nelle pazienti con sede di malattia solo nei tessuti molli e una mediana di 8,3 mesi per RAZIOLET e di 4,6 mesi per 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. Approssimativamente il 50% delle pazienti ha eseguito il cross-over al gruppo di trattamento opposto e il cross-over è stato di fatto completato entro i 36 mesi. Il tempo mediano al cross-over è stato di 17 mesi (da RAZIOLET a tamoxifene) e 13 mesi (da tamoxifene a RAZIOLET).

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

Trattamento di seconda linea

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

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

Nel secondo studio, il tasso di risposta non è risultato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e aminoglutetimide ($P=0,06$). Il letrozolo 2,5 mg è risultato statisticamente superiore alla aminoglutetimide per

quanto riguarda il tempo alla progressione ($P=0,008$), il tempo al fallimento del trattamento ($P=0,003$) è la sopravvivenza globale ($P=0,002$).

Cancro mammario maschile

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il letrozolo viene assorbito rapidamente e completamente dal tratto gastroenterico (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce lievemente la velocità di assorbimento (t_{max} mediano: 1 ora a digiuno rispetto a 2 ore dopo il pasto; e C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l a digiuno rispetto a $98,7 \pm 18,6$ nmol/l 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 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 escrezione 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). E' stato documentato che gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 sono in grado di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti minori e l'escrezione diretta per via renale e fecale hanno un ruolo di secondo piano nell'ambito della escrezione globale del letrozolo. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C a volontarie sane in postmenopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$ della radioattività è stato recuperato 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 2-4 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 avuto alcuna influenza sulla farmacocinetica del letrozolo.

Danno 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 di covarianza sui dati di due studi pilota (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3).

La clearance della creatinina (CLcr) calcolata [Studio AR/BC2: intervallo: 19 – 187 mL/min; Studio AR/BC3 intervallo: 10 - 180 mL/min] non ha dimostrato una associazione statisticamente significativa tra i livelli plasmatici minimi di letrozolo allo stato stazionario (Cmin). Inoltre, i dati dello Studio AR/BC2 e dello Studio AR/BC3 nel carcinoma mammario metastatico in seconda linea non hanno mostrato alcuna evidenza di un effetto negativo del letrozolo sulla CLcr o su una compromissione della funzione renale.

Pertanto, nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con danno renale (CLcr \geq 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, il RAZIOLET deve essere somministrato in queste pazienti con cautela e dopo attenta considerazione del potenziale rapporto rischio/beneficio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nell'ambito di una serie di studi tossicologici preclinici condotti con specie animali standard non vi è stata alcuna evidenza di tossicità sistemica o a carico di organi 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 reperti osservati possono essere attribuiti all'attività farmacologica del composto. La dose priva di effetti avversi è risultata pari a 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

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

La somministrazione orale del letrozolo a ratti femmine ha comportato una riduzione della proporzione tra accoppiamenti e gravidanze ed un aumento delle perdite pre-impianto.

In uno studio di carcinogenesi nel ratto della durata di 104 settimane non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento nei ratti maschi. In ratti femmine 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 numero di LH derivante dalla diminuzione degli estrogeni circolanti.

In ratti femmine e coniglie gravide il letrozolo si è dimostrato embriotossico e fetotossico a seguito di somministrazione orale a dosi clinicamente rilevanti. Nei ratti femmine 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 ad azioni farmacologiche note, è questo l'unico problema derivante dall'estrapolazione di dati derivanti da studi effettuati sull'animale alla specie umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina (E460)
amido di mais pregelatinato
amido glicolato sodico
magnesio stearato (E572)
silice colloidale anidra diossido (E551)

Film di Rivestimento:

macrogol (PEG 8000)
ipromellosa (E464)
talco (E553b)
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio.

Confezioni: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 compresse in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, per lo smaltimento.

Nessuna indicazione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Epionpharma S.r.l. - via Andrea Doria 36 - 95025 Aci Sant'Antonio (CT)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 10 compresse -	AIC 040412013
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 28 compresse -	AIC 040412025
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 30 compresse -	AIC 040412037
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 50 compresse -	AIC 040412049
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 60 compresse -	AIC 040412052
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 84 compresse -	AIC 040412064
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 90 compresse -	AIC 040412076
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 98 compresse -	AIC 040412088
RAZIOLET 2,5 mg compresse rivestite con film – 100 compresse -	AIC 040412090

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28.11.2011 / 04.01.2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO