

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Letrozolo Italchimici 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: letrozolo

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

Eccipiente: una compressa contiene 61,5 mg di lattosio monoidrato.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di colore da giallo a giallo scuro, rotonde, biconvesse, marchiate 'L' su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce nelle donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
- Trattamento adiuvante protratto del carcinoma mammario ormonosensibile in fase precoce in donne in postmenopausa precedentemente trattate con terapia adiuvante standard con tamoxifene per 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile in fase avanzata in donne in postmenopausa.
- Carcinoma mammario in fase avanzata in donne in stato di postmenopausa naturale o artificialmente indotta, dopo recidiva o progressione della malattia, precedentemente trattate con antiestrogeni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani

La dose raccomandata è di 2,5 mg di letrozolo una volta al giorno. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nelle pazienti anziane .

Nella terapia adiuvante, si raccomanda un trattamento di 5 anni o fino a recidiva del tumore. Nella terapia adiuvante, la disponibilità dell'esperienza clinica è di 2 anni (la durata mediana del trattamento è di 25 mesi).

Nella terapia adiuvante prolungata, la disponibilità dell'esperienza clinica è di 4 anni (durata mediana del trattamento).

Nelle pazienti con carcinoma avanzato o metastatico, il trattamento con letrozolo deve continuare fino a ottenere una progressione evidente del tumore.

Bambini

Non applicabile.

Pazienti con insufficienza epatica e/o renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nelle pazienti con insufficienza renale e clearance della creatinina superiore a 30 ml/min.

Non sono disponibili dati sufficienti relativi ai casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min o di grave insufficienza epatica (vedere sezioni 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Stato endocrino premenopausa; gravidanza; allattamento (vedere sezioni 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nelle pazienti con stato postmenopausa non chiaro, i livelli di LH, FSH e/o estradiolo devono essere valutati prima di iniziare il trattamento per stabilire chiaramente lo stato di menopausa.

Pazienti con insufficienza renale

Letrozolo non è stato investigato in un numero sufficiente di pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. Il rischio/beneficio potenziale per tali pazienti deve essere attentamente valutato prima di somministrare letrozolo.

Pazienti con insufficienza epatica

Letrozolo è stato studiato solo in un numero limitato di pazienti non-metastatici con vari gradi di funzione epatica: insufficienza epatica da leggera a moderata e grave. Nei volontari maschi non oncologici con grave insufficienza epatica (cirrosi epatica e categoria C della classificazione Child-Pugh C) si è osservato un aumento da doppio a triplo dell'esposizione sistemica e dell'emivita terminale rispetto ai volontari sani. Pertanto, in questi pazienti, letrozolo deve essere somministrato con cautela e dopo attenta valutazione del rischio/beneficio potenziale (vedere sezione 5.2)

Effetti ossei

Letrozolo è un potente agente in grado di ridurre gli estrogeni. Nella terapia adiuvante e adiuvante prolungata, la durata mediana del follow-up rispettivamente di 30 e 49 mesi non è sufficiente a valutare a pieno il rischio di fratture associato all'impiego a lungo termine di letrozolo. Le donne con storia di osteoporosi e/o fratture o maggiormente esposte al rischio di osteoporosi devono essere sottoposte a valutazione formale della densità minerale ossea mediante densitometria prima di iniziare il trattamento adiuvante o adiuvante prolungato e monitorate per individuare segni di insorgenza dell'osteoporosi durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati all'occorrenza e monitorati con attenzione (vedere sezione 4.8)

Lattosio

Questo prodotto medicinale contiene lattoso monoidrato. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi clinici sull'interazione con cimetidina e warfarin indicano che la somministrazione concomitante di letrozolo con questi farmaci non produce interazioni farmacologiche clinicamente significative. Inoltre, dall'esame del database degli studi clinici non emerge alcuna evidenza di interazioni clinicamente rilevanti con altri farmaci comunemente prescritti.

Ad oggi, non esiste alcuna esperienza clinica sull'impiego di letrozolo in associazione con altri agenti antitumorali.

In vitro, letrozolo inibisce gli isoenzimi 2A6 e, moderatamente 2C19 del citocromo P450, pertanto, si raccomanda cautela qualora sia necessario somministrare contemporaneamente farmaci la cui biodisponibilità dipende principalmente da questi isoenzimi o con indice terapeutico ristretto.

4.6 Gravidanza e allattamento

Donne in stato di perimenopausa o potenzialmente fertili

Il medico deve discutere la necessità di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare la terapia con letrozolo e l'impiego di contraccettivi adeguati nelle donne potenzialmente fertili (ossia donne in perimenopausa o entrate di recente in stato di postmenopausa) fino a quando lo stato di postmenopausa sia completamente stabilito (vedere sezioni 4.4 e 5.3).

Gravidanza

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

Allattamento

Letrozolo è controindicato durante l'allattamento (vedere sezione 4.3)

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

L'impiego di letrozolo è associato ad affaticamento, disturbi dell'equilibrio e, in casi non frequenti, a sonnolenza; pertanto, si raccomanda cautela nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Letrozolo è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi come trattamento di prima e seconda linea nel carcinoma mammario in fase avanzata e come trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce. Fino a un terzo circa delle pazienti in metastasi trattate con letrozolo con terapia, fino al 70-75% circa delle pazienti trattate con terapia adiuvante (nei due gruppi di trattamento con letrozolo e tamoxifene) e fino al 40 % delle pazienti trattate con terapia adiuvante prolungata (nei due gruppi di trattamento con letrozolo e placebo) hanno manifestato reazioni avverse. Generalmente, le reazioni avverse osservate sono state principalmente di natura lieve o moderata. La maggior parte delle reazioni avverse sono attribuibili alle normali conseguenze farmacologiche della deprivazione estrogenica (p.es. vampate di calore).

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza negli studi clinici sono state vampate di calore, artralgia, nausea e affaticamento. Molte reazioni avverse possono essere attribuite alle normali conseguenze farmacologiche della deprivazione estrogenica (p.es. vampate di calore, alopecia e sanguinamento vaginale).

Dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene, su un follow-up mediano di 28 mesi, sono stati riportati i seguenti eventi avversi indipendentemente dal rapporto di causalità: vampate di calore (50,7% vs. 44,3%), artralgia/artrite (28,5% vs. 23,2%) e mialgia (10,2% vs. 7,0%). Questi eventi sono stati osservati con frequenza maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al gruppo trattato con placebo. La maggior parte di questi eventi avversi sono stati osservati nel primo anno di trattamento. L'incidenza di osteoporosi e fratture ossee è risultata superiore, ma non significativa, nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto alle pazienti trattate con placebo (rispettivamente 7,5% vs. 6,3% e 6,7% vs. 5,9%).

Un'analisi aggiornata in terapia adiuvante prolungata condotta per un periodo di trattamento mediano di 47 mesi con letrozolo e 28 mesi con placebo ha evidenziato i seguenti eventi avversi con frequenza maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al placebo indipendentemente dal rapporto di casualità: vampate di calore (60,3% vs. 52,6%), artralgia/artrite (37,9% vs. 26,8%) e mialgia (15,8% vs. 8,9%). La maggior parte di questi eventi sono stati osservati durante il primo anno di trattamento. Nelle pazienti appartenenti al gruppo placebo passate al trattamento con letrozolo è stata osservata una simile incidenza di eventi generali. Dopo randomizzazione, l'incidenza di osteoporosi e fratture ossee è risultata superiore nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con placebo (rispettivamente 12,3% vs. 7,4% e 10,9% vs. 7,2%). Nelle pazienti passate al trattamento con letrozolo, sono stati registrati 3,6% casi di osteoporosi di nuova diagnosi e 5,1% di fratture dopo il cambio di terapia.

Nella terapia adiuvante, dopo randomizzazione si sono verificati i seguenti eventi avversi rispettivamente nel gruppo trattato con letrozolo e in quello trattato con tamoxifene indipendentemente dal rapporto di casualità: eventi tromboembolici (1,5% vs. 3,2%. $P < 0,001$), angina pectoris (0,8% vs. 0,8%), infarto miocardico (0,7% vs. 0,4%) e insufficienza cardiaca (0,9% vs. 0,4%. $P = 0,006$).

Dagli studi clinici e dall'esperienza post marketing con letrozolo sono emerse le interazioni farmacologiche avverse elencate nella Tabella 1.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire dalle più frequenti, secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), non noto (non calcolabile in base ai dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Non comune: infezione del tratto urinario

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (compresi cisti e polipi)

Non comune: dolore tumorale (non pertinente alla terapia adiuvante e prolungata)

Disturbi ematici e del sistema linfatico

Non comune: leucopenia

Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione

Comune: anoressia, aumento dell'appetito, ipercolesterolemia

Non comune: edema generalizzato

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione

Non comune: ansia inclusi nervosismo, irritabilità

Disturbi del sistema nervoso

Comune: cefalea, disturbi dell'equilibrio

Non comune: sonnolenza, insonnia, deficit di memoria, disestesia inclusa parestesia, ipoestesia, alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare

Disturbi oculari

Non comune: cataratta, irritazione agli occhi, vista offuscata

Disturbi cardiaci

Non comune: palpitazioni, tachicardia

Disturbi vascolari

Non comune: tromboflebite compresi tromboflebite superficiale e profonda, ipertensione, eventi cardiaci ischemici

Raro: embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare

Disturbi respiratori, toracici e mediastinali

Non comune: dispnea, tosse

Disturbi gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, dispepsia, costipazione, diarrea

Non comune: dolori addominali, stomatite, secchezza delle fauci

Disturbi epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici

Non noto: epatite

Disturbi dermatologici e dei tessuti sottocutanei

Molto comune: aumento della sudorazione

Comune: alopecia, rash compresi eritematoso, maculopapulare, psoriaforme e vescicolare

Non comune: prurito, secchezza cutanea, orticaria

Non noto: reazioni anafilattiche, angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme

Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: artralgia

Comune: mialgia, dolori ossei, osteoporosi, fratture ossee

Non comune: artrite

Disturbi renali e urinari

Non comune: aumento della frequenza minzionale

Disturbi del sistema riproduttivo e mammari

Non comune: sanguinamento vaginale, leucorrea, secchezza vaginale, dolore al seno

Disturbi sistemici e condizioni relative al sito di somministrazione

Molto comune: vampate di calore, affaticamento compresa astenia

Comune: malessere, edema periferico

Non comune: piresia, secchezza delle mucose, sete

Esami diagnostici

Comune: aumento ponderale
Non comune: calo ponderale

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi isolati di sovradosaggio con letrozolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori enzimatici. Inibitore non steroideo dell'aromatasi (inibitore della biosintesi degli estrogeni); agente antineoplastico.

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 e il testosterone - in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi degli estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può pertanto essere ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

Letrozolo è un inibitore non steroideo dell'aromatasi in grado di inibire 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 2,5mg 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 48-78h.

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

L'inibizione dell'attività dell'aromatasi da parte di letrozolo è altamente specifica. Non è stata osservata 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 dell'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 indicato alcuna attenuazione della produzione di aldosterone o di cortisolo. Pertanto, la somministrazione di integratori a base di glucocorticoidi e mineralcorticoidi non è necessaria.

Non sono state notate alterazioni nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) nelle donne sane in postmenopausa dopo somministrazione di dosi singole di 0,1; 0,5, e 2,5 mg di letrozolo o nelle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in postmenopausa trattate con somministrazioni giornaliere di 0,1-5 mg; se ne deduce pertanto che il blocco della biosintesi di estrogeni non determina accumulo di precursori androgenici. I livelli plasmatici di LH e FSH e la funzione tiroidea, valutata in base al TSH ed all'uptake di T3 e T4, non vengono influenzati da letrozolo.

Trattamento adiuvante

Uno studio multicentrico in doppio cieco ha randomizzato più di 8000 donne in postmenopausa con carcinoma mammario recettore positivo in fase precoce dopo intervento chirurgico a una delle opzioni indicate di seguito.

Opzione 1:

- 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.

Opzione 2:

- A. tamoxifene per 5 anni
- B. letrozolo per 5 anni

I dati riportati nella Tabella 2 riflettono sia i risultati ottenuti dai gruppi in monoterapia per ciascuna opzione di randomizzazione sia i dati dei due gruppi di terapie sequenziali fino a 30 giorni dalla data dello switch terapeutico. L'analisi di confronto tra monoterapia e sequenze di trattamenti endocrini sarà condotta una volta raggiunto il numero di eventi necessario.

Le pazienti sono state seguite per una mediana di 26 mesi, il 76% delle pazienti per oltre 2 anni e il 16% (1252 pazienti) per 5 anni o più.

L'endpoint primario dello studio clinico era la sopravvivenza libera da malattia (SLM) valutata come tempo tra randomizzazione e primo evento di recidiva della malattia primaria a livello loco-regionale o a distanza (metastasi), sviluppo di carcinoma mammario invasivo controlaterale, comparsa di un secondo tumore primario in sede diversa dalla mammella o decesso per qualunque causa in assenza di eventi tumorali precedenti.

Rispetto a tamoxifene, letrozolo ha ridotto del 19% il rischio di recidiva (hazard ratio 0,81; P=0,003). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stato dell'84,0% per letrozolo e dell'81,4% per tamoxifene. Il miglioramento della sopravvivenza libera da malattia con letrozolo è evidente a 12 mesi e si mantiene per oltre 5 anni.

Letrozolo ha inoltre ridotto significativamente il rischio di recidiva rispetto a tamoxifene, sia con somministrazione di chemioterapia (hazard ratio 0,72; P=0,018) sia senza chemioterapia (hazard ratio 0,84; P=0,044).

Per la sopravvivenza globale, endpoint secondario dello studio, i decessi totali riportati sono stati 358 (166 nel gruppo letrozolo e 192 nel gruppo tamoxifene). Non è stata osservata una differenza significativa tra i trattamenti in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio 0,86; P=0,15). La sopravvivenza libera da malattia a distanza (metastasi distanti), un parametro surrogato per valutare la sopravvivenza globale, è risultata diversa sia complessivamente (hazard ratio 0,73; P=0,001) sia nei sottogruppi prespecificati. Letrozolo ha ridotto significativamente del 17% il rischio di fallimento sistemico rispetto a tamoxifene (hazard ratio 0,83; P=0,02). Tuttavia, sebbene in favore di letrozolo, la differenza ottenuta nel carcinoma mammario controlaterale non è significativa (hazard ratio 0,61; P=0,09). Un'analisi esplorativa della sopravvivenza libera da malattia sulla base dello stato linfonodale ha mostrato che letrozolo è significativamente superiore a tamoxifene nel ridurre il rischio di recidiva nelle pazienti con linfonodi positivi (HR 0,71; IC 95% 0,59; 0,85; P=0,0002) mentre nelle pazienti con linfonodi negativi non è stata evidenziata una differenza significativa tra trattamenti (HR 0,98; IC 95% 0,77; 1,25; P=0,89). Questo ridotto beneficio osservato nelle pazienti con linfonodi negativi è stato confermato da un'analisi esplorativa dell'interazione (P=0,03).

Le pazienti in trattamento con letrozolo hanno sviluppato un minor numero di secondi tumori rispetto alle pazienti in trattamento con tamoxifene (1,9% vs 2,4%). In particolare, l'incidenza del carcinoma dell'endometrio è risultata inferiore con letrozolo rispetto a tamoxifene (0,2% vs 0,4%).

Le Tabelle 2 e 3 riassumono i risultati. Le analisi riassunte nella Tabella 4 si basano solo sui gruppi in monoterapia, senza tenere conto dei 2 gruppi di terapie sequenziali previsti dall'opzione di randomizzazione 1.

Tabella 2 Sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza complessiva (Popolazione ITT)

	Letrozolo n=4003	Tamoxifene n=4007	Hazard ratio (95 % CI)	p -value¹
Sopravvivenza libera da malattia (primario) - eventi (definizione da protocollo, totale)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Sopravvivenza libera da malattia a distanza (metastasi) (secondario)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Sopravvivenza globale (secondario) - numero di decessi (totale)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Sopravvivenza libera da malattia sistemica (secondario)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Carcinoma mammario controlaterale (invasivo) (secondario)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

CI = Intervallo di confidenza

¹ Test log-rank, stratificato per opzione di randomizzazione e uso di chemioterapia adiuvante precedente

Tabella 3 Sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale per stato linfonodale e prima della chemioterapia adiuvante (Popolazione ITT)

	Hazard Ratio, 95% CI per hazard ratio	p-value ¹
Sopravvivenza libera dalla malattia		
Stato linfonodale		
- Positivo	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
- Negativo	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Prima della chemioterapia adiuvante		
- Sì	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
- No	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Sopravvivenza globale		
Stato linfonodale		
- Positivo	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
- Negativo	0,88 (0,59; 1,30)	0,5070
Prima della chemioterapia adiuvante		
- Sì	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
- No	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Sopravvivenza libera da malattia a distanza		
Stato linfonodale		
- Positivo	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
- Negativo	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973
Prima della chemioterapia adiuvante		
- Sì	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
- No	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184
CI = Intervallo di confidenza		
¹ Modello Cox del livello di significanza		

Tabella 4 Analisi "primary core": endpoints di efficacia secondo l'opzione di randomizzazione dei gruppi in monoterapia (Popolazione ITT)

Endpoint	Opzione	Statistica	Letrozolo	Tamoxifene
SLM (primario, definizione da protocollo)	1	Eventi / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR (95% CI). P	0,73 (0,56; 0,94)	0,0159
	2	Eventi / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95% CI). P	0,85 (0,69; 1,04)	0,1128
	Globale	Eventi / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% CI). P	0,80 (0,68; 0,94)	0,0061
SLM (esclusi carcinomi secondari)	1	Eventi / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (95% CI). P	0,73 (0,54; 0,97)	0,0285
	2	Eventi / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% CI); P	0,82 (0,67; 1,02)	0,0753
	Globale	Eventi / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% CI); P	0,79 (0,66; 0,93)	0,0063
SLM a distanza (secondario)	1	Eventi / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95% CI); P	0,79 (0,56; 1,12)	0,1913
	2	Eventi / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% CI); P	0,77 (0,59; 1,00)	0,0532
	Globale	Eventi / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% CI); P	0,78 (0,63; 0,96)	0,0195
Sopravvivenza globale (secondario)	1	Eventi / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95% CI); P	0,86 (0,56; 1,30)	0,4617
	2	Eventi / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% CI); P	0,84 (0,64; 1,10)	0,1907
	Globale	Eventi / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% CI); P	0,84 (0,67; 1,06)	0,1340

Il P-value indicato è basato sul test log-rank, stratificato per ciascuna opzione di randomizzazione per l'uso della chemioterapia adiuvante e per l'analisi globale per l'opzione randomizzazione e per l'uso di chemioterapia adiuvante

La durata mediana del trattamento (popolazione valutata per la sicurezza) era di 25 mesi, il 73% delle pazienti è stato trattato per più di 2 anni, il 22% delle pazienti per più di 4 anni. La durata mediana del follow up era di 30 mesi sia per letrozolo sia per tamoxifene.

Eventi avversi con sospetta correlazione al farmaco in studio sono stati riportati nel 78% delle pazienti trattate con letrozolo rispetto al 73% delle pazienti trattate con tamoxifene. Gli eventi avversi più comuni nel trattamento con letrozolo sono stati vampate di calore, sudorazione notturna, artralgia, aumento ponderale e nausea. Di questi solo l'artralgia si manifestava significativamente con una frequenza maggiore nel gruppo trattato con letrozolo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene (20% vs 13% per tamoxifene). Il trattamento con letrozolo è stato associato a un rischio maggiore di osteoporosi (2,2% vs 1,2% con tamoxifene). Complessivamente, dopo la randomizzazione sono stati riportati, indipendentemente dalla causalità, eventi cardiovascolari/cerebrovascolari per percentuali analoghe di pazienti in entrambi i gruppi di trattamento (10,8% per letrozolo e 12,2% per tamoxifene). Tra questi, sono stati riportati eventi tromboembolici in misura significativamente meno frequente con letrozolo (1,5%) rispetto a tamoxifene (3,2%) ($P < 0,001$) mentre l'insufficienza cardiaca è stata riportata in misura significativamente più frequente con letrozolo (0,9%) rispetto a tamoxifene (0,4%) ($P = 0,006$). Tra le pazienti con valori basali di colesterolo totale sierico compresi nell'intervallo di normalità, si è osservato un aumento del colesterolo totale sierico 1,5 volte ULN nel 5,4% delle pazienti nel gruppo trattato con letrozolo rispetto all'1,1% nel gruppo trattato con tamoxifene.

Trattamento adiuvante prolungato

È stato condotto uno studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo su oltre 5.100 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario recettore positivo o di origine ignota rimaste libere da malattia dopo completamento del trattamento adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni). Le pazienti sono state randomizzate in due gruppi di trattamento, uno con letrozolo e l'altro con placebo.

L'analisi primaria eseguita a un follow-up mediano di circa 28 mesi (il 25% delle pazienti erano state seguite per almeno 38 mesi) ha dimostrato che letrozolo riduce il rischio di recidiva del 42% rispetto al placebo (hazard ratio 0,58; $P = 0,00003$). Il vantaggio statisticamente significativo in termini di SLM offerto da letrozolo è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale – linfonodo negativo: hazard ratio 0,48; $P = 0,002$; linfonodo positivo: hazard ratio 0,61; $P = 0,002$.

Per la sopravvivenza globale, endpoint secondario dello studio, è stato riportato un totale di 113 decessi (51 nel gruppo trattato con letrozolo, 62 nel gruppo trattato con placebo). Complessivamente non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i trattamenti in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio 0,82; $P = 0,29$). Successivamente, lo studio è proseguito in aperto e, se lo desideravano, le pazienti nel gruppo trattato con placebo potevano passare al trattamento con letrozolo. Una volta iniziata la fase in aperto dello studio, oltre il 60% delle pazienti nel gruppo trattato con placebo eleggibili per lo switch terapeutico hanno deciso di passare al gruppo trattato con letrozolo (ossia popolazione in trattamento adiuvante tardivo prolungato). Le pazienti passate dal gruppo placebo al gruppo letrozolo avevano interrotto il trattamento adiuvante con tamoxifene per una mediana di 31 mesi (range da 14 a 79 mesi).

Le analisi aggiornate di intenzione al trattamento sono state condotte a un follow-up mediano di 49 mesi. Almeno il 30% delle pazienti trattate con letrozolo aveva completato 5 anni di follow-up e il 59% almeno 4 anni di follow-up. Nell'analisi aggiornata della SLM, letrozolo ha significativamente ridotto il rischio di incidenza di carcinoma mammario rispetto al placebo (hazard ratio 0,68; 95% CI 0,55; 0,83; $P = 0,0001$). Letrozolo ha inoltre significativamente ridotto le probabilità di incidenza di un nuovo carcinoma controlaterale invasivo del 41% rispetto al placebo (odds ratio 0,59; 95% CI 0,36; 0,96; $P = 0,03$). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza libera da malattia a distanza o nella sopravvivenza globale.

I risultati aggiornati (la durata mediana del follow-up era di 40 mesi) del sottostudio sulla densità minerale ossea (BMD) (226 pazienti arruolate) ha dimostrato che, a 2 anni, rispetto al basale, le pazienti trattate con letrozolo erano associate a diminuzioni maggiori della BMD nell'anca totale (diminuzione mediana del 3,8% nella BMD dell'anca rispetto alla diminuzione mediana del 2,0% nel gruppo trattato con placebo ($P = 0,012$, corretto per l'uso di bifosfonati, $P = 0,018$). Alle pazienti trattate con letrozolo era associata una maggiore riduzione della BMD del rachide lombare, sebbene la differenza non fosse significativa.

Il sottostudio per la valutazione della BMD prevedeva obbligatoriamente l'assunzione concomitante di supplementi di calcio e di vitamina D.

I risultati aggiornati (durata mediana del follow up di 50 mesi) del sottostudio per la valutazione dei lipidi (347 pazienti arruolate) non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo letrozolo e il gruppo placebo nei valori del colesterolo totale o in alcuna frazione lipidica.

Nell'analisi aggiornata dello studio principale, l'11,1% delle pazienti nel gruppo letrozolo hanno riportato eventi cardiovascolari avversi durante il trattamento rispetto all'8,6% nel gruppo placebo fino allo switch terapeutico. Questi eventi includevano infarto del miocardio (letrozolo 1,3%, placebo 0,9%); angina che richiese l'intervento chirurgico (letrozolo 1,0%, placebo 0,8%), peggioramento dell'angina o angina di nuova insorgenza (letrozolo 1,7% vs placebo 1,2%), eventi tromboembolici (letrozolo 1,0%, placebo 0,6%) e accidente cerebrovascolare (letrozolo 1,7% vs placebo 1,3%).

Non sono state osservate differenze significative nei punteggi riassuntivi globali relativi agli aspetti fisici e mentali suggerendo che, complessivamente, il trattamento con letrozolo non ha peggiorato la qualità di vita rispetto al placebo. Nella valutazione delle pazienti sono state osservate differenze in favore del placebo in particolare per la funzionalità fisica, il dolore corporeo, la vitalità e gli aspetti sessuali e vasomotori. Sebbene statisticamente significative, queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Trattamento di prima linea

È stato condotto uno studio clinico controllato e in doppio cieco per confrontare l'efficacia di letrozolo 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come trattamento di prima linea nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato. Su una popolazione di 907 pazienti, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene in termini di tempo alla progressione (endpoint primario) e risposte obiettive globali, tempo al fallimento del trattamento e beneficio clinico.

I risultati sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5 Risultati ad un follow-up mediano di 32 mesi

Variabile	Statistica	Letrozolo 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 per HR)	(0,62; 0,83)	
	P	<0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (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)	
	P	0,0002	
Beneficio clinico complessivo	CR+PR+NC≥ 24 settimane	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio	1,62	
	(95% CI per odds ratio)	(1,24, 2,11)	
	P	0,0004	
Tempo al fallimento terapeutico	Mediana	9,1 mesi	5,7 mesi
	(95% per mediana)	(8,6; 9,7 mesi)	(3,7; 6,1 mesi)
	Hazard ratio	0,73	
	(95% CI per HR)	(0,64; 0,84)	
	P	<0,0001	

Il tempo alla progressione di malattia è risultato significativamente maggiore e la percentuale di risposte più elevata per il gruppo di pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con tamoxifene sia nel caso di tumori con stato recettoriale positivo sia nel caso di stato recettoriale sconosciuto. Analogamente, il tempo alla progressione è risultato significativamente più lungo e il tasso di risposta significativamente superiore nel gruppo

trattato con letrozolo indipendentemente dal fatto che venisse somministrata o meno una terapia adiuvante antiestrogenica. Il tempo alla progressione è risultato significativamente superiore per letrozolo indipendentemente dal sito dominante della malattia. Nel gruppo trattato con letrozolo, il tempo mediano alla progressione è risultato quasi doppio nelle pazienti il cui carcinoma interessava solo i tessuti molli (mediana di 12,1 mesi per letrozolo e 6,4 mesi per tamoxifene) e nelle pazienti con metastasi viscerali (mediana 8,3 mesi per letrozolo e 4,6 mesi per tamoxifene). Il tasso di risposta è risultato significativamente superiore nelle pazienti trattate con letrozolo la cui malattia interessava solo i tessuti molli (rispettivamente 50% vs 34% per letrozolo e tamoxifene) e per le pazienti con metastasi viscerali (28% letrozolo vs 17% tamoxifene).

Alla progressione di malattia, il disegno dello studio permetteva alle pazienti di effettuare il *crossover* all'altro trattamento o l'interruzione dello studio. Il 50% circa delle pazienti ha effettuato il *crossover* al trattamento opposto, completato di fatto nell'arco di 36 mesi. Il tempo mediano al *crossover* è stato di 17 mesi (da letrozolo a tamoxifene) e di 13 mesi (da tamoxifene a letrozolo).

La sopravvivenza globale mediana per letrozolo come trattamento di prima linea del carcinoma mammario in stadio avanzato è risultata di 34 mesi rispetto a 30 mesi per tamoxifene (test logrank $P=0,53$, non significativo). Letrozolo ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza fino ad almeno 24 mesi. La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è stata del 64% nel gruppo trattato con letrozolo e del 58% nel gruppo trattato con tamoxifene. L'assenza di un vantaggio per letrozolo in termini di sopravvivenza globale può essere spiegata con il disegno *crossover* dello studio.

La durata totale della terapia endocrina ("tempo alla chemioterapia") è stata significativamente maggiore per letrozolo (mediana di 16,3 mesi, IC 95%: 15-18 mesi) rispetto a tamoxifene (mediana di 9,3 mesi, IC 95%: 8-12 mesi) (logrank $P=0,0047$).

Trattamento di seconda linea

Sono stati condotti due studi clinici ben controllati per confrontare l'efficacia di due dosi di letrozolo (0,5 mg e 2,5 mg) rispetto a megestrolo acetato e aminoglutetimide nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata precedentemente trattate con antiestrogeni.

Il tempo alla progressione non è risultato significativamente diverso tra letrozolo 2,5 mg e megestrolo acetato ($P=0,07$). Le differenze statisticamente significative sono state osservate a favore di letrozolo 2,5 mg rispetto al megestrolo acetato nel tasso complessivo di risposta obiettiva al tumore (24% vs 16%, $P=0,04$) e nel tempo al fallimento terapeutico ($P=0,04$). La sopravvivenza globale non è risultata significativamente diversa tra i 2 gruppi di trattamento ($P=0,2$).

Nel secondo studio, il tasso di risposta non è risultato significativamente diverso tra letrozolo 2,5 mg e aminoglutetimide ($P=0,06$). Letrozolo 2,5 mg si è dimostrato statisticamente superiore all'aminoglutetimide per il tempo alla progressione ($P=0,008$), il tempo al fallimento terapeutico ($P=0,003$) e la sopravvivenza globale ($P=0,002$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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. L'effetto modesto sulla velocità di assorbimento non è ritenuto di rilevanza clinica e pertanto letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

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

Metabolismo ed eliminazione

La principale via di escrezione di 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 si sono dimostrati in grado di convertire 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 della escrezione globale di letrozolo. Entro 2 settimane dalla somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C a volontarie sane in postmenopausa, $88,2 \pm 7,6\%$ della radioattività è stata recuperata nelle urine e il $3,8 \pm 0,9\%$ nelle feci. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ della dose) è stato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati e il 6% a letrozolo immodificato.

L'apparente emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa 2 giorni. Dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg lo steady-state è stato raggiunto entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono circa 7 volte più elevate delle concentrazioni rilevate dopo una singola 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 una lieve mancanza di linearità nella farmacocinetica di 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.

L'età non influisce in alcun modo sulla farmacocinetica di letrozolo.

Popolazioni speciali

In uno studio condotto su 19 volontari affetti con vari gradi di funzione renale (clearance della creatinina pari a 9-116 ml/min nelle 24 ore) non è stato osservato alcun effetto sulla farmacocines di letrozolo dopo somministrazione di una dose singola di 2,5 mg. In uno studio simile, condotto su soggetti con vari gradi di funzione epatica, i valori medi AUC dei volontari con compromissione moderata della funzione epatica (categoria B della classificazione Child-Pugh) è risultato del 37 % superiore rispetto ai soggetti normali, pur rientrando nel range osservato nei soggetti senza compromissione della funzione epatica. Uno studio di confronto ha valutato la farmacocinetica di letrozolo dopo somministrazione di una singola dose orale in otto soggetti maschi con cirrosi epatica e grave compromissione della funzione epatica (categoria C della classificazione Child-Pugh) e in volontari sani (N=8). L'AUC e $t_{1/2}$ sono aumentate rispettivamente del 95 e del 187%.

Pertanto, in questi pazienti letrozolo deve essere somministrato con cautela e dopo attenta valutazione del rischio/beneficio potenziale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata osservata alcuna evidenza di tossicità sistemica o a carico di organi bersaglio in una serie di studi preclinici di sicurezza condotti su specie animali standard.

Letrozolo ha dimostrato un basso grado di tossicità acuta nei roditori esposti a dosaggi massimi di 2000 mg/kg. Nei cani, letrozolo ha indotto segni di tossicità moderata a dosi di 100 mg/kg.

Negli studi condotti su ratti e nei cani per valutare la tossicità di dosi ripetute per un periodo massimo di 12 mesi, i principali reperti osservati sono attribuibili all'attività farmacologica del composto. Il livello di dosaggio senza effetti avversi è risultato pari a 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

Dalle ricerche condotte *in vitro* e *in vivo* sul potenziale mutagenico di letrozolo non sono emerse indicazioni di genotossicità.

Uno studio sulla carcinogenesi condotto nel ratto per 104 settimane non ha rilevato tumori correlati al trattamento nei ratti maschi. Nei ratti femmina è stata osservata una ridotta incidenza di carcinomi mammari benigni e maligni a tutte le dosi di letrozolo.

La somministrazione orale di letrozolo a ratte gravide ha determinato un leggero aumento nell'incidenza delle malformazioni fetali tra gli animali trattati. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare se detto aumento fosse una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibizione della biosintesi degli estrogeni) o un effetto diretto proprio di letrozolo (v. raccomandazioni nelle sezioni 4.3 e 4.6).

Le osservazioni precliniche si limitano a quelle associate all'azione farmacologica nota e questo rappresenta l'unica preoccupazione relativa alla sicurezza per l'uso umano desunto dagli studi animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
amido di mais
cellulosa microcristallina
amido glicolato sodico tipo A
magnesio stearato
silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido [E171]
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Al/PVC/PVdC
Astuccio da 10, 30 e 100 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione

Eventuale prodotto non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente ai requisiti locali vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALCHIMICI S.P.A.
Via Pontina 5, Km 29
IT-00040 Pomezia (RM)
Italia

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

Letrozolo Italchimici 2,5 mg compresse rivestite con film - 10 compresse – AIC: 040360012
Letrozolo Italchimici 2,5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse – AIC: 040360024
Letrozolo Italchimici 2,5 mg compresse rivestite con film - 100 compresse – AIC: 040360036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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