

## **Allegato III**

### ***Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo***

Nota: Questa versione di RCP, etichettatura e foglio illustrativo è valida al momento della decisione della Commissione.

Dopo la decisione della Commissione le autorità competenti dello Stato Membro, in collegamento con lo Stato Membro di riferimento, aggiornerà le informazioni del prodotto come richiesto. Pertanto, questo RCP, etichettatura e foglio illustrativo potrebbero non necessariamente rappresentare il testo corrente.

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

{Nome (di fantasia)} e denominazioni associate (Vedere Allegato I) dosaggio forma farmaceutica [Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

[Completare con i dati nazionali]

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

[Completare con i dati nazionali]

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Pazienti adulte ed anziane*

La dose raccomandata di {Nome (di fantasia)} è di 2.5 mg una volta al giorno. Non è richiesta alcuna modifica della dose nelle pazienti anziane.

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, il trattamento con {Nome (di fantasia)} deve essere continuato finché la progressione tumorale risulta evidente.

Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con {Nome (di fantasia)} deve essere continuato per 5 anni o fino alla comparsa di recidiva del tumore, a seconda di cosa si verifichi per prima.

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

Nel trattamento neoadiuvante, il trattamento con {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento

chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Compromissione renale*

Non è richiesta alcuna modifica della dose di {Nome (di fantasia)} per le pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina  $\geq 10$  ml/min. Non sono disponibili dati sufficienti nei casi di insufficienza renale con clearance della creatinina inferiori a 10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

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

#### Modo di somministrazione

{Nome (di fantasia)} deve essere assunto per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Stato menopausale

Nelle pazienti dove lo stato menopausale non è chiaro prima di iniziare il trattamento con {Nome (di fantasia)} devono essere misurati l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale postmenopausale possono ricevere {Nome (di fantasia)}.

#### Compromissione renale

{Nome (di fantasia)} non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. In tali pazienti deve essere attentamente considerato il potenziale rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di {Nome (di fantasia)}.

#### Compromissione epatica

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

#### Effetti sull'osso

{Nome (di fantasia)} è un potente agente di riduzione degli estrogeni. Le pazienti con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture, o con aumentato rischio di osteoporosi, devono essere sottoposte ad una valutazione della densità minerale ossea prima dell'inizio del trattamento adiuvante e del trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene e devono essere monitorate durante e dopo il trattamento con letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati attentamente. Nel trattamento adiuvante potrebbe essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) sulla base del profilo di sicurezza della paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

#### Altre avvertenze

La somministrazione concomitante di {Nome (di fantasia)} 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, {Nome (di fantasia)} 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 di interazione**

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

Ad oggi non vi è esperienza clinica sull'uso di {Nome (di fantasia)} in combinazione con estrogeni o altri agenti antineoplastici, oltre che il tamoxifene. Il tamoxifene, altri anti-estrogeni o terapie contenenti estrogeni possono diminuire l'azione farmacologica del letrozolo. In aggiunta la somministrazione concomitante di tamoxifene con il letrozolo ha dimostrato di ridurre sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche del letrozolo. La somministrazione concomitante di letrozolo con tamoxifene, altri agenti anti-estrogeni o estrogeni deve essere evitata.

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

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

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

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

##### Gravidanza

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

{Nome (di fantasia)} è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

##### Allattamento

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

{Nome (di fantasia)} 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**

{Nome (di fantasia)} altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve essere usata cautela quando si guidano o si usano macchinari dal momento che con l'uso di {Nome (di fantasia)} sono stati riportati stanchezza e capogiri e non comunemente sonnolenza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le frequenze delle reazioni avverse per {Nome (di fantasia)} sono principalmente basate su dati raccolti da studi clinici.

Fino a circa un terzo delle pazienti trattate con {Nome (di fantasia)} nella fase metastatica e circa l'80% delle pazienti in trattamento adiuvante, così come nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, hanno manifestato delle reazioni avverse. La maggior parte delle reazioni avverse si sono manifestate durante le prime settimane di trattamento.

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

Ulteriori reazioni avverse importanti che si possono manifestare con {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)}:

### **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  $< 10\%$ , non comune da  $\geq 0.1\%$  a  $< 1\%$ , raro da  $\geq 0.01\%$  a  $< 0.1\%$ , molto raro  $< 0.01\%$ , non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **Infezioni ed infestazioni**

Non comune: Infezione del tratto urinario

#### **Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)**

Non comune: Dolore tumorale<sup>1</sup>

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Non comune: Leucopenia

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Non nota: Reazioni anafilattiche

#### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto comune: Ipercolesterolemia

Comune: Anoressia, aumento dell'appetito

#### **Disturbi psichiatrici**

Comune: Depressione

Non comune: Ansietà (incluso nervosismo), irritabilità

#### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: Cefalea, capogiri

Non comune: Sonnolenza, insonnia, compromissione della memoria, disestesia (inclusa parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare

|   |   |
|---|---|
| <b>Patologie dell'occhio</b>  |   |
| Non comune  | Cataratta, irritazione agli occhi, visione offuscata  |
| <b>Patologie cardiache</b>  |   |
| Non comune:   | Palpitazioni <sup>1</sup> , tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica) |
| <b>Patologie vascolari</b>  |   |
| Molto comune:   | Vampate   |
| Comune:   | Ipertensione  |
| Non comune:   | Tromboflebiti (incluse tromboflebiti delle vene superficiali e profonde)  |
| Raro:   | Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |   |
| Non comune:   | Dispnea, tosse  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |   |
| Comune:   | Nausea, dispepsia <sup>1</sup> , costipazione, dolore addominale, diarrea, vomito   |
| Non comune:   | Secchezza della bocca, stomatiti <sup>1</sup>   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |   |
| Non comune:   | Aumento degli enzimi epatici  |
| Non nota:   | Epatite   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |   |
| Molto comune:   | Aumento della sudorazione   |
| Comune:   | Alopecia, eruzione cutanea (inclusa eruzione eritematosa, maculopapulare, simile a psoriasi, e eritema vescicolare), secchezza della pelle  |
| Non comune:   | Prurito, orticaria  |
| Non nota:   | Angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |   |
| Molto comune:   | Artralgia   |
| Comune:   | Mialgia, dolore alle ossa <sup>1</sup> , osteoporosi, fratture ossee  |
| Non comune:   | Artrite   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |   |
| Non comune:   | Aumento della frequenza urinaria  |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |   |
| Comune:   | Sanguinamento vaginale  |
| Non comune:   | Secrezione vaginale, secchezza vaginale, dolore al seno   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |
| Molto comune:   | Affaticamento (inclusa astenia, malessere)  |
| Comune:   | Edema periferico  |
| Non comune:   | Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piressia  |
| <b>Esami diagnostici</b>  |   |
| Comune:   | Aumento di peso   |
| Non comune:   | Perdita di peso   |

<sup>1</sup> Reazioni avverse al farmaco segnalate solo nel trattamento della fase metastatica

Alcune reazioni avverse sono state segnalate con considerevoli differenze di frequenza nel trattamento adiuvante. Le tabelle seguenti forniscono informazioni sulle significative differenze tra {Nome (di fantasia)} verso tamoxifene in monoterapia e tra {Nome (di fantasia)}-tamoxifene in trattamento sequenziale:

**Tabella 2 Monoterapia adiuvante con {Nome (di fantasia)} verso tamoxifene in monoterapia – eventi avversi con differenze significative**

|   | {Nome (di fantasia)}, tasso di incidenza | Tamoxifene, tasso di incidenza |
|---|--|--------------------------------|
| Fratture ossee                                | 10,1% (13,8%)                            | 7,1% (10,5%)                   |
| Osteoporosi                                   | 5,1% (5,1%)                              | 2,7% (2,7%)                    |
| Eventi Tromboembolici                         | 2,1% (2,9%)                              | 3,6% (4,5%)                    |
| Infarto del miocardio                         | 1,0% (1,5%)                              | 0,5% (1,0%)                    |
| Iperplasia endometriale / tumore endometriale | 0,2% (0,4%)                              | 2,3% (2,9%)                    |

Nota: Durata media del trattamento 60 mesi. Il periodo riportato comprende il periodo di trattamento più 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento.  
Le percentuali in parentesi indicano le frequenze degli eventi in qualsiasi momento dopo la randomizzazione, incluso il periodo successivo al trattamento. Il follow-up mediano è di 73 mesi.

**Tabella 3 Trattamento sequenziale verso {Nome (di fantasia)} in monoterapia – eventi avversi con differenza significativa**

|  | {Nome (di fantasia)} in monoterapia | {Nome (di fantasia)}->tamoxifene | Tamoxifene->{Nome (di fantasia)} |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Fratture ossee                             | 9,9%                                | 7,6%*                            | 9,6%                             |
| Disturbi della proliferazione endometriale | 0,7%                                | 3,4%**                           | 1,7%**                           |
| Ipercolesterolemia                         | 52,5%                               | 44,2%*                           | 40,8%*                           |
| Vampate                                    | 37,7%                               | 41,7%**                          | 43,9%**                          |
| Sanguinamento vaginale                     | 6,3%                                | 9,6%**                           | 12,7%**                          |

\* Significativamente minore rispetto a {Nome (di fantasia)} in monoterapia  
\*\* Significativamente maggiore rispetto a {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} e tamoxifene (alla durata media 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%); incidente cerebrovascolare/attacco ischemico transiente (2,1% vs. 1,9%).

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

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

##### *Reazioni avverse scheletriche*

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

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, significativamente più pazienti trattate con {Nome (di fantasia)} hanno riportato fratture ossee o osteoporosi (fratture ossee, 10,4% e

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio con {Nome (di fantasia)}.

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: Terapie endocrine. Ormone antagonista e agenti correlati: inibitore dell'aromatasi, codice ATC: L02BG04.

##### Effetti farmacodinamici

L'inibizione della stimolazione della crescita cellulare mediata da estrogeni è un prerequisito per la risposta tumorale nei casi in cui la crescita del tessuto tumorale dipenda dalla presenza di estrogeni e sia utilizzata la terapia endocrina. Nelle donne in postmenopausa, gli estrogeni derivano principalmente dall'azione dell'enzima dell'aromatasi, che converte gli estrogeni surrenalici - principalmente l'androstenedione ed il testosterone - in estrone e 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 completamente all'eme del citocromo P450, con conseguente riduzione della biosintesi di estrogeni 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 serici di estrone e di estradiolo rispettivamente del 75%-78% e del 78% rispetto ai valori basali. La soppressione massima viene raggiunta entro 48-78 ore.

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

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

Non sono stati osservati cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) tra donne sane in postmenopausa dopo singole dosi di 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg di letrozolo o nelle concentrazioni plasmatiche di androstenedione tra pazienti in postmenopausa trattate con dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg, indicando che il blocco della biosintesi di estrogeni non determina accumulo di precursori androgenici. Né i livelli plasmatici di LH e FSH, né la funzione

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

### Trattamento adiuvante

#### Studio BIG 1-98

BIG 1-98 è uno studio multicentrico, in doppio cieco in cui più di 8.000 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con recettori ormonali positivi sono state randomizzate ad uno dei seguenti trattamenti: A. tamoxifene per 5 anni; B. {Nome (di fantasia)} per 5 anni; C. tamoxifene per 2 anni seguito da {Nome (di fantasia)} per 3 anni; D. {Nome (di fantasia)} per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni.

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

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

I dati in Tabella 4 riflettono i risultati del Primary Core Analysis (PCA) basati sui dati dei gruppi in monoterapia (A and B) e sui dati dei due gruppi in cui era previsto lo switch (C and D) ad un trattamento della durata media di 24 mesi ed un follow-up mediano di 26 mesi e ad un trattamento della durata media di 32 mesi ed un follow-up mediano di 60 mesi.

Le frequenze per la DFS a 5-anni erano dell'84% per {Nome (di fantasia)} 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   |                   |                               |
|  | {Nome (di fantasia)} N=4003 | Tamoxifene N=4007 | HR <sup>1</sup> (95% IC) P    | {Nome (di fantasia)} N=4003 | Tamoxifene N=4007 | HR <sup>1</sup> (95% IC) P    |
| Sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario)<br>- eventi (definizione da protocollo <sup>2</sup> ) | 351                         | 428               | 0,81<br>(0,70, 0,93)<br>0,003 | 585                         | 664               | 0,86<br>(0,77, 0,96)<br>0,008 |
| Sopravvivenza globale (endpoint secondario)<br>decessi   | 166                         | 192               | 0,86<br>(0,70, 1,06)          | 330                         | 374               | 0,87<br>(0,75, 1,01)          |

HR = Hazard ratio; IC = intervallo di confidenza

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

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

#### *Risultati ad un follow-up mediano di 73 mesi (solo gruppi in monoterapia)*

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

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

| {Nome (di fantasia)}  | Tamoxifene<br>N=2459 | Hazard Ratio <sup>1</sup><br>(95% CI) | Valore di P       |
|---|----------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) <sup>2</sup> | 509                  | 565                                   | 0,88 (0,78, 0,99) |
| Tempo per metastasi a distanza (endpoint secondario)                        | 257                  | 298                                   | 0,85 (0,72, 1,00) |
| Sopravvivenza globale (endpoint secondario) - decessi                       | 303                  | 343                                   | 0,87 (0,75, 1,02) |
| Analisi di casi censorizzati di DFS <sup>3</sup>                            | 509                  | 543                                   | 0,85 (0,75, 0,96) |
| Analisi di dati censorizzati di OS <sup>3</sup>                             | 303                  | 338                                   | 0,82 (0,70, 0,96) |

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

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

<sup>3</sup> Osservazioni nel gruppo di trattamento con tamoxifene al momento dello switch selettivo a letrozolo

#### *Analisi dei trattamenti sequenziali (STA)*

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

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

|                          | N    | Numero di eventi <sup>1</sup> | Hazard ratio <sup>2</sup> | (97,5% intervallo di confidenza) | Valore di P Cox model |
|--------------------------|------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| [Letrozolo →] Tamoxifene | 1460 | 160                           | 0,92                      | (0,72, 1,17)                     | 0,42                  |
| Letrozolo                | 1463 | 178                           |                           |                                  |                       |

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

2 Aggiustata per l'uso di chemioterapia

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

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

|  | <b>Letrozolo → Tamoxifene</b>             | <b>Letrozolo</b> |
|--|---|------------------|
| Numero di pazienti   | 1540                                      | 1546             |
| Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo) | 236                                       | 248              |
| Hazard ratio <sup>1</sup> (99% IC)                                       | 0,96 (0,76, 1,21)                         |                  |
|  | <b>Letrozolo → Tamoxifene<sup>2</sup></b> |                  |
| Numero di pazienti   | 1540                                      | 1548             |
| Numero di pazienti con eventi DFS (secondo la definizione da protocollo) | 236                                       | 269              |
| Hazard ratio <sup>1</sup> (99% IC)                                       | 0,87 (0,69, 1,09)                         |                  |

<sup>1</sup> Aggiustato per l'uso di chemioterapia (si/no)  
<sup>2</sup> 624 (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) e i profili lipidici serici. Un totale di 262 pazienti erano state assegnate o al trattamento con letrozolo per 5 anni o a quello con tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni.

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

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

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

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

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

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

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo (MA-17), che ha coinvolto più di 5.100 donne in postmenopausa con cancro primitivo della mammella con stato recettoriale positivo o sconosciuto che avevano completato il trattamento adiuvante con tamoxifene (da 4,5 a 6 anni) sono state randomizzate al trattamento con {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} ha significativamente ridotto il rischio di recidiva di cancro mammario del 42% rispetto al placebo (HR 0,58; 95% IC 0,45, 0,76;  $P=0,00003$ ). Il beneficio in favore di letrozolo è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale. Non ci sono state differenze significative nella sopravvivenza globale: ({Nome (di fantasia)} 51 decessi; placebo 62; HR 0,82; 95% IC 0,56, 1,19).

Di conseguenza, dopo la prima analisi ad interim lo studio è continuato in aperto e, i pazienti nel gruppo di trattamento con placebo sono stati autorizzati al passaggio a {Nome (di fantasia)} per 5 anni. Oltre il 60% delle pazienti eleggibili (libere da malattia all'apertura dello studio) ha scelto di passare a {Nome (di fantasia)}. L'analisi finale ha incluso 1.551 donne che sono passate dal placebo a {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)}.

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

|   | Follow-up mediano 28 mesi |                   |  | Follow-up mediano 62 mesi  |                            |  |
|---|---------------------------|-------------------|--|----------------------------|----------------------------|--|
|   | Letrozolo<br>N=2582       | Placebo<br>N=2586 | HR<br>(95% IC) <sup>2</sup><br>Valore di P | Letrozolo<br>N=2582        | Placebo<br>N=2586          | HR<br>(95% IC) <sup>2</sup><br>Valore di P |
| <b>Sopravvivenza libera da malattia<sup>3</sup></b>                           |                           |                   |  |                            |                            |  |
| Eventi  | 92 (3,6%)                 | 155 (6,0%)        | 0,58<br>(0,45, 0,76)<br>0,00003            | 209                        | 286                        | 0,75<br>(0,63, 0,89)                       |
| Tasso di DFS a 4-anni   | 94,4%                     | 89,8%             |  | 94,4%                      | 91,4%                      |  |
| <b>Sopravvivenza libera da malattia , inclusi decessi per qualsiasi causa</b> |                           |                   |  |                            |                            |  |
| Eventi  | 122 (4,7%)                | 193 (7,5%)        | 0,62<br>(0,49, 0,78)                       | 344                        | 402                        | 0,89<br>(0,77, 1,03)                       |
| Tasso di DFS a 5-anni   | 90,5%                     | 80,8%             |  | 88,8%                      | 86,7%                      |  |
| <b>Metastasi a distanza</b>   |                           |                   |  |                            |                            |  |
| Eventi  | 57 (2,2%)                 | 93 (3,6%)         | 0,61<br>(0,44, 0,84)                       | 142                        | 169                        | 0,88<br>(0,70, 1,10)                       |
| <b>Sopravvivenza globale</b>  |                           |                   |  |                            |                            |  |
| Decessi   | 51 (2,0%)                 | 62 (2,4%)         | 0,82<br>(0,56, 1,19)                       | 236 (9,1%)                 | 232 (9,0%)                 | 1,13<br>(0,95, 1,36)                       |
| Decessi <sup>4</sup>  | --                        | --                | --   | 236 <sup>5</sup><br>(9,1%) | 170 <sup>6</sup><br>(6,6%) | 0,78<br>(0,64, 0,96)                       |

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Trattamento neoadiuvante

Uno studio in doppio cieco (P024) è stato condotto in 337 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene ( $P<0,001$ ). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia ({Nome (di fantasia)} 35% verso tamoxifene 25%,  $P=0,04$ ) e dalla mammografia ({Nome (di fantasia)} 34% verso tamoxifene 16%,  $P<0,001$ ). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} (letrozolo) 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in postmenopausa con cancro mammario avanzato. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (endpoint primario) ed il tasso di risposte obiettive, il tempo al fallimento del trattamento ed il beneficio clinico.

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 9:

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

| Variabile                          | Statistica              | {Nome (di fantasia)}<br>N=453 | Tamoxifene<br>N=454 |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------|
| <b>Tempo alla<br/>progressione</b> | Mediana                 | 9,4 mesi                      | 6,0 mesi            |
|                                    | (95% IC per mediana)    | (8,9, 11,6 mesi)              | (5,4, 6,3 mesi)     |
|                                    | Hazard ratio (HR)       |                               | 0,72                |
|                                    | (95% IC per HR)         |                               | (0,62, 0,83)        |
|                                    | <i>P</i>                |                               | <0,0001             |
| <b>Tasso di risposta<br/>(ORR)</b> | RC+PR                   | 145 (32%)                     | 95 (21%)            |
|                                    | (95% IC per tasso)      | (28, 36%)                     | (17, 25%)           |
|                                    | Odds ratio              |                               | 1,78                |
|                                    | (IC 95% 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 {Nome (di fantasia)} 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 {Nome (di fantasia)} e di 4,6 mesi per tamoxifene nelle pazienti con metastasi viscerali.

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

Il trattamento di prima linea del cancro mammario in stadio avanzato è risultato in una sopravvivenza

globale mediana per {Nome (di fantasia)} 34 mesi rispetto a 30 mesi per tamoxifene (logrank test  $P=0,53$ , non significativo). La mancanza di un vantaggio per {Nome (di fantasia)} sulla sopravvivenza globale può essere spiegata dal disegno con cross over dello studio.

#### Trattamento di seconda linea

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

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

Nel secondo studio, il tasso di risposta non è risultato significativamente differente tra letrozolo 2,5 mg e aminoglutetimide ( $P=0,06$ ). Il letrozolo 2,5 mg è risultato statisticamente superiore all'aminoglutetimide per quanto riguarda il tempo alla progressione ( $P=0,008$ ), il tempo al fallimento del trattamento ( $P=0,003$ ) e la sopravvivenza globale ( $P=0,002$ ).

#### Cancro mammario maschile

L'uso di {Nome (di fantasia)} 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 verso 2 ore dopo il pasto; e  $C_{max}$  media  $129 \pm 20,3$  nmol/litro a digiuno verso  $98,7 \pm 18,6$  nmol/litro dopo il pasto) ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non varia. Si ritiene che tale modesto effetto sulla velocità di assorbimento non abbia rilevanza clinica e pertanto il letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

#### Distribuzione

Il legame del letrozolo alle proteine plasmatiche è di circa 60%, di cui la maggior parte (55%) è legata all'albumina. La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è pari a circa l'80% del livello plasmatico. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con  $^{14}\text{C}$ , circa l'82% della radioattività plasmatica è rappresentata dal composto immodificato. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa. Il letrozolo si distribuisce rapidamente e diffusamente nei tessuti. Il suo volume di distribuzione apparente allo steady state è di circa  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Biotrasformazione

La principale via di eliminazione del letrozolo è rappresentata dalla clearance metabolica con formazione di un metabolita farmacologicamente inattivo, il carbinolo  $\text{CL}_m = 2.1$  l/h ma è relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). Gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 sono in grado di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di questi metaboliti minori non identificati e l'escrezione diretta per via renale e fecale hanno un ruolo di secondo piano nell'ambito dell'eliminazione globale del letrozolo. Dopo la somministrazione di 2.5 mg di letrozolo marcato con  $^{14}\text{C}$  a volontarie sane in postmenopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$  della radioattività è stata recuperata nelle urine ed il  $3,8 \pm 0,9\%$  nelle feci entro 2 settimane. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore ( $84,7 \pm 7,8\%$  della dose) è stato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati ed il 6% a letrozolo immodificato.

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 approssimativamente 7 volte più elevate delle

concentrazioni rilevate dopo una singola dose di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte più alte rispetto ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni rilevate dopo una dose unica, questo suggerisce che vi è una lieve mancanza di linearità della farmacocinetica del letrozolo dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Dato che i livelli allo steady-state vengono mantenuti nel tempo, si può concludere che non vi è accumulo continuo di letrozolo.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

L'età non ha effetti sulla farmacocinetica del letrozolo.

##### *Compromissione renale*

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

##### *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 otto 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, {Nome (di fantasia)} 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. Nei cani il letrozolo ha indotto segni di tossicità moderata a dosi fino 100 mg/kg.

Nell'ambito di studi tossicologici per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane , aventi una durata fino a 12 mesi, i principali risultati osservati possono essere attribuiti all'attività farmacologica del composto. La dose priva di eventi avversi è risultata pari a 0.3 mg/kg in entrambe le specie.

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

[Completare con i dati nazionali]

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

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

### {Nome (di fantasia)} e denominazioni associate (Vedere Allegato I) dosaggio e forma farmaceutica

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Letrozolo

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è {Nome (di fantasia)} e a che cosa serve
2. Che cosa deve sapere prima di prendere {Nome (di fantasia)}
3. Come prendere {Nome (di fantasia)}
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {Nome (di fantasia)}
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è {Nome (di fantasia)} e a che cosa serve

##### Che cos'è {Nome (di fantasia)} e come agisce

{Nome (di fantasia)} contiene una sostanza attiva chiamata letrozolo. Appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'aromatasi. È un trattamento ormonale (o "endocrino") del tumore della mammella. La crescita del tumore della mammella è frequentemente stimolata dagli estrogeni che sono ormoni sessuali femminili. {Nome (di fantasia)} riduce la quantità di estrogeni mediante il blocco di un enzima ("aromatasi") che è coinvolto nella produzione di estrogeni e pertanto può bloccare la crescita di tumori al seno che hanno bisogno di estrogeni per crescere. Come conseguenza si rallenta o si interrompe la crescita delle cellule tumorali e/o la loro diffusione verso altre parti del corpo.

##### Per cosa viene utilizzato {Nome (di fantasia)}

{Nome (di fantasia)} è utilizzato per il trattamento del tumore della mammella in donne in menopausa cioè che non hanno più il ciclo mestruale.

È usato per prevenire il ripresentarsi del tumore della mammella. Può essere utilizzato come un primo trattamento prima di un intervento chirurgico al seno nel caso in cui l'intervento immediato non sia possibile o come primo trattamento dopo intervento chirurgico al seno o dopo il trattamento di cinque anni con tamoxifene. {Nome (di fantasia)} è anche utilizzato per prevenire la diffusione del tumore della mammella in altre parti del corpo in pazienti con tumore della mammella in uno stadio avanzato.

Se ha una qualsiasi domanda su come agisce {Nome (di fantasia)} o perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere {Nome (di fantasia)}

Segua attentamente le istruzioni del medico. Esse potrebbero essere diverse dalle informazioni generali riportate in questo foglio.

### **Non prenda {Nome (di fantasia)}**

- se è allergico al letrozolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha ancora il ciclo, cioè se non è ancora in menopausa,
- se è in gravidanza,
- se sta allattando.

Se una di queste condizioni la riguarda, **non prenda questo medicinale ed informi il medico.**

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere {Nome (di fantasia)}

- se ha una grave malattia renale,
- se ha una grave malattia epatica,
- se ha una storia di osteoporosi o di fratture ossee (vedere anche "Monitoraggio del trattamento con {Nome (di Fantasia)} nel paragrafo 3).

Se una di queste condizioni la riguarda, **informi il medico.** Questo verrà tenuto in considerazione dal medico durante il trattamento con {Nome (di fantasia)}.

### **Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)**

I bambini e gli adolescenti non devono usare questo medicinale.

### **Anziani (età pario superiore a 65 anni)**

Le donne di età pari o superiore a 65 anni possono usare questo medicinale alla stessa dose prevista per le donne adulte.

### **Altri medicinali e {Nome (di fantasia)}**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli senza prescrizione medica.

### **Gravidanza allattamento e fertilità**

- Deve assumere {Nome (di fantasia)} solo quando è entrata in menopausa. Tuttavia, il medico discuterà con lei la necessità di usare un efficace sistema contraccettivo in quanto potrebbe potenzialmente essere in gravidanza durante il trattamento con {Nome (di fantasia)}.
- Non deve prendere {Nome (di fantasia)} se è in stato di gravidanza o sta allattando perché può essere dannoso per il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se ha una sensazione di vertigini, di stanchezza, di sonnolenza o di malessere generale, non guida e non utilizzi macchinari finché non si sente di nuovo normale.

### **{Nome (di fantasia)} contiene lattosio**

{Nome (di fantasia)} contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere {Nome (di fantasia)}**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose usuale è di una compressa di {Nome (di fantasia)} da prendere una volta al giorno. Prendere {Nome (di fantasia)} ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando prendere la compressa.

La compressa deve essere assunta con o senza cibo e deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua o di un'altra bevanda.

### **Per quanto tempo prendere {Nome (di fantasia)}**

Continui prendere {Nome (di fantasia)} ogni giorno per la durata che il medico le ha detto. Può aver bisogno di prenderlo per mesi o anche per anni. Se ha domande in merito a quanto tempo prendere

{Nome (di fantasia)}, parli con il medico.

### **Monitoraggio durante il trattamento con {Nome (di fantasia)}**

Deve prendere questo medicinale sotto stretto controllo del medico. Il medico controllerà regolarmente il suo stato di salute per verificare che il trattamento abbia il giusto effetto.

{Nome (di fantasia)} può causare fragilità o perdita della massa ossea (osteoporosi) per la diminuzione di estrogeni nel corpo. Il medico può decidere di effettuare la misurazione della densità ossea (un modo per controllare l'osteoporosi) prima, durante e dopo il trattamento.

### **Se prende più {Nome (di fantasia)} di quanto deve**

Se ha preso troppo {Nome (di fantasia)}, o se qualche altra persona ha preso accidentalmente le sue compresse, contatti immediatamente il medico o l'ospedale per un consiglio. Mostri loro la confezione di compresse. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

### **Se dimentica di prendere {Nome (di fantasia)}**

- Se è vicino il momento di prendere la dose successiva (per esempio entro 2 o 3 ore), salti la dose che ha dimenticato e prenda la dose successiva quando è previsto che la prenda.
- Altrimenti, prenda la dose appena si ricorda e quindi prenda la compressa successiva come farebbe normalmente.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con {Nome (di fantasia)}**

Non interrompa l'assunzione di {Nome (di fantasia)} a meno che non le venga detto dal medico. Vedere anche sopra il paragrafo "Per quanto tempo prendere {Nome (di fantasia)}".

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scomparirà un periodo di trattamento compreso tra pochi giorni e poche settimane.

Alcuni di questi effetti indesiderati come vampate di calore, perdita di capelli o sanguinamento vaginale, possono essere causati dalla mancanza di estrogeni nel corpo.

Non si preoccupi per questo elenco di possibili effetti indesiderati. Potrebbe non esserne soggetta.

#### **Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi:**

**Effetti rari o non comuni** (cioè possono colpire tra 1 e 100 pazienti ogni 10.000):

- Debolezza, paralisi o perdita di sensibilità in una qualsiasi altra parte del corpo (in particolare braccio o gamba), perdita di coordinazione, nausea, o difficoltà nel parlare o di respirazione (sintomo di una patologia cerebrale, ad esempio ictus).
- Improvviso dolore al torace con senso di oppressione (sintomo di una patologia cardiaca).
- Difficoltà di respirazione, dolore al torace, svenimento, battito cardiaco accelerato, colorazione bluastra della pelle, o dolore improvviso al braccio, alla gamba o al piede (sintomi di una possibile formazione di un coagulo di sangue).
- Gonfiore ed arrossamento in corrispondenza di una vena che risulta estremamente sensibile e anche dolorosa al tatto.
- Febbre alta, brividi o ulcerazione della bocca causate da infezioni (mancanza di globuli bianchi).
- Visione offuscata in modo grave e persistente.

**Se uno di questi effetti si manifesta, informi il medico immediatamente.**

Deve informare immediatamente il medico se si manifesta uno dei seguenti sintomi durante il

trattamento con {Nome (di fantasia)}:

- Gonfiore principalmente del viso e della gola (segni di reazione allergica).
- Pelle ed occhi giallastri, nausea, perdita dell'appetito, urine scure (segni di epatite).
- Eruzione cutanea, pelle arrossata, vesciche alle labbra, occhi o labbra, esfoliazione della pelle, febbre (segni di patologie cutanee).

**Alcuni effetti indesiderati sono molto comuni.** Questi effetti indesiderati possono colpire più di 10 pazienti ogni 100.

- Vampate di calore
- Aumento dei livelli di colesterolo (ipercolesterolemia)
- Affaticamento
- Aumento della sudorazione
- Dolore alle ossa e alle giunture (artralgia)

Se uno di questi effetti si manifesta in modo grave, informi il medico.

**Alcuni effetti indesiderati sono comuni.** Questi effetti indesiderati possono colpire tra 1 e 10 pazienti ogni 100.

- Eruzione cutanea
- Cefalea
- Capogiri
- Malessere (di solito sensazione di malessere)
- Patologie gastrointestinali come nausea, vomito, indigestione, stitichezza, diarrea
- Aumento o perdita dell'appetito
- Dolore muscolare
- Fragilità o perdita della massa ossea (osteoporosi), che in alcuni casi porta a fratture ossee (vedere anche "Monitoraggio durante il trattamento con {Nome(di fantasia)}" nel paragrafo 3)
- Gonfiore delle braccia, delle mani, dei piedi, delle caviglie (edema)
- Depressione
- Aumento di peso
- Perdita dei capelli
- Aumento della pressione arteriosa (ipertensione)
- Dolore addominale
- Secchezza della pelle
- Sanguinamento vaginale

Se uno di questi effetti si manifesta in modo grave, informi il medico.

**Altri effetti indesiderati sono non comuni.** Questi effetti indesiderati possono colpire tra 1 e 10 pazienti ogni 1.000.

- Patologia del sistema nervoso come ansia, nervosismo, irritabilità, sopore, problemi di memoria, sonnolenza, insonnia
- Compromissione della sensibilità, specialmente al tatto
- Patologie dell'occhio come visione offuscata, irritazione agli occhi
- Palpitazioni, battito cardiaco veloce
- Patologie cutanee come prurito (orticaria)
- Perdite o secchezza vaginale
- Rigidità articolare (artriti)
- Dolore al seno
- Febbre
- Sete, disturbi del gusto, secchezza della bocca
- Secchezza delle mucose
- Perdita di peso
- Infezioni del tratto urinario, aumento della frequenza urinaria
- Tosse
- Aumento dei livelli degli enzimi nel fegato

Se uno di questi effetti si manifesta in modo grave, informi il medico.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si

rivolga al medico o al farmacista.

**5. Come conservare {Nome (di fantasia)}**

[Completare con i dati nazionali]

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene {Nome (di fantasia)}**

- Il principio attivo è il letrozolo. Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di letrozolo.
- Gli altri componenti sono [Completare con i dati nazionali]

**Descrizione dell'aspetto di {Nome (di fantasia)} e contenuto della confezione**

[Completare con i dati nazionali]

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/YYYY}.**

[Completare con i dati nazionali]