

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Letrozolo Devatis

Composizione

Principi attivi

Letrozolo.

Sostanze ausiliarie

Lattosio monoidrato (61.5 mg), amido di mais, cellulosa microcristallina, carbossimetilamido sodico (tipo A) (corrisponde a 0.21 mg di sodio), magnesio stearato, silice colloidale anidra, rivestimento: ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171), ossido di ferro (E172).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse pellicolate da 2.5 mg.

Indicazioni/possibilità d'impiego

- Trattamento adiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio iniziale (stato dei recettori per l'estrogeno o per il progestinico positivo o sconosciuto).
- Trattamento adiuvante in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio iniziale (stato dei recettori per l'estrogeno o per il progestinico positivo o sconosciuto) sottoposte a terapia adiuvante con tamoxifene per 5 anni (terapia adiuvante estesa).
- Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato in donne in postmenopausa con stato dei recettori per l'estrogeno o per il progestinico positivo o sconosciuto, per cui la postmenopausa può essere fisiologica o farmacologicamente indotta.

Posologia/impiego

Pazienti adulte

La posologia consigliata di Letrozolo Devatis è 2.5 mg una volta al giorno. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti (vedere la rubrica «Farmacocinetica; Assorbimento»).

La terapia adiuvante con Letrozolo Devatis deve essere continuata per 5 anni o fino all'insorgenza di recidiva del tumore. La terapia adiuvante estesa con Letrozolo Devatis dopo terapia di 5 anni con tamoxifene deve essere continuata fino all'insorgenza di recidiva.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato il trattamento deve essere continuato fino alla progressione della patologia neoplastica.

Istruzioni posologiche speciali

Posologia in pazienti con insufficienza epatica

Nelle pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (classe A o B di Child-Pugh) non è richiesta alcuna modifica della dose. Le pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh) devono essere monitorate attentamente (vedere le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

Posologia in pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≥ 10 ml/min) non è richiesta alcuna modifica della dose. Non sono disponibili dati sufficienti per le pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min (vedere le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

Bambini e adolescenti

Letrozolo Devatis non deve essere utilizzato nelle bambine e nelle adolescenti.

Pazienti anziani (dai 65 anni)

Nelle pazienti anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Letrozolo Devatis può essere assunto con o senza cibo, in quanto il cibo non ha alcun effetto sul grado di assorbimento.

Dimenticanza di una dose

Una dose dimenticata deve essere assunta non appena la paziente se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, la dose dimenticata non deve essere assunta e la paziente deve continuare con il normale schema posologico. Le dosi non devono essere raddoppiate, poiché dosi giornaliere superiori alla dose raccomandata di 2.5 mg possono causare un'esposizione sistemica sproporzionata (vedere la rubrica «Farmacocinetica»).

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie.

Stato ormonale premenopausale.

Gravidanza, allattamento (vedere le rubriche «Gravidanza/allattamento» e «Dati preclinici»).

Avvertenze e misure precauzionali

Stato ormonale menopausale

Prima di iniziare la terapia in pazienti con stato ormonale postmenopausale non chiaro, si devono controllare i livelli di LH, FSH e/o estradiolo in modo da stabilire inequivocabilmente lo stato menopausale.

Interazioni

La somministrazione concomitante di Letrozolo Devatis con tamoxifene, altri anti-estrogeni o con trattamenti contenenti estrogeni deve essere evitata, in quanto queste sostanze possono ridurre l'effetto farmacologico di letrozolo (vedere la rubrica «Interazioni»).

Effetto sulle ossa

Letrozolo Devatis abbassa i livelli di estrogeni in circolo e se somministrato a lungo termine può quindi causare una riduzione della densità minerale ossea. In uno studio controllato con placebo, osteoporosi e fratture sono state osservate più frequentemente durante il trattamento con letrozolo rispetto al placebo. Nelle donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi, la densità ossea deve essere rilevata tramite densitometria ossea all'inizio del trattamento adiuvante con Letrozolo Devatis e successivamente a intervalli regolari. Se necessario, deve essere iniziata e attentamente monitorata la profilassi o la terapia dell'osteoporosi.

Tendinite e rottura del tendine

Possono verificarsi tendiniti e rotture del tendine (rare). Le pazienti devono essere monitorate attentamente e devono essere introdotte misure appropriate (ad es. immobilizzazione) per il tendine interessato (vedere la rubrica «Effetti indesiderati»).

Insufficienza renale

Letrozolo Devatis non è stato testato in donne con clearance della creatinina <10 ml/min. In questi casi, prima di somministrare Letrozolo Devatis si deve valutare attentamente il rischio potenziale rispetto ai benefici del trattamento.

Insufficienza epatica

Nelle pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh), l'esposizione sistemica e l'emivita terminale sono risultate circa due volte più elevate rispetto a quanto evidenziato dai soggetti sani (vedere la rubrica «Farmacocinetica»). Queste pazienti devono essere attentamente monitorate. L'esperienza clinica con dosi multiple non è disponibile.

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

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

Interazioni

Letrozolo viene metabolizzato principalmente nel fegato. La clearance metabolica di letrozolo è mediata dagli enzimi del citocromo P450 CYP3A4 e CYP2A6. Per questo motivo, l'eliminazione sistemica di letrozolo può essere influenzata da medicinali noti per avere un effetto sugli enzimi CYP3A4 e CYP2A6. Il metabolismo di letrozolo sembra mostrare una bassa affinità per il CYP3A4,

poiché la saturazione dell'enzima non è risultata rilevabile nemmeno a concentrazioni 150 volte superiori a quelle osservate per letrozolo nella tipica situazione clinica allo stato di equilibrio dinamico nel plasma.

Medicamenti che possono aumentare la concentrazione sierica di letrozolo

Gli inibitori di CYP3A4 e di CYP2A6 potrebbero ridurre il metabolismo di letrozolo e quindi portare a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo. La somministrazione concomitante di medicinali che inibiscono fortemente l'attività di questi enzimi (inibitori potenti del CYP3A4: tra cui itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, cobicistat, ritonavir, claritromicina e telitromicina; inibitori potenti di CYP2A6) può aumentare l'esposizione a letrozolo. Pertanto, si consiglia cautela quando si utilizzano contemporaneamente inibitori potenti di CYP3A4 o di CYP2A6.

Medicamenti che possono diminuire la concentrazione sierica di letrozolo

Gli induttori di CYP3A4 potrebbero accelerare il metabolismo di letrozolo e quindi portare a una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo. La somministrazione concomitante di medicinali che inducono il CYP3A4 (ad esempio fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e ivermectina) può ridurre l'esposizione a letrozolo. Pertanto, si consiglia cautela quando si utilizzano contemporaneamente induttori potenti di CYP3A4. Gli induttori di CYP2A6 non sono finora noti.

La somministrazione concomitante non indicata di letrozolo (2.5 mg) con tamoxifene (20 mg/d) ha portato a una diminuzione media dei livelli plasmatici di letrozolo del 38% (vedere la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»). Letrozolo non ha avuto alcun effetto sui livelli plasmatici di tamoxifene.

L'esperienza clinica derivante dagli studi sul trattamento di seconda linea del carcinoma mammario dimostra che né l'effetto terapeutico di letrozolo né l'insorgenza di effetti indesiderati aumentano quando letrozolo viene somministrato direttamente dopo tamoxifene.

Medicamenti i cui livelli sierici sistemici potrebbero essere influenzati da letrozolo

Letrozolo inibisce in vitro gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2A6 e, in misura minore, CYP2C19, sebbene la rilevanza clinica sia sconosciuta. Pertanto, si richiede cautela quando letrozolo viene somministrato contemporaneamente a medicinali che vengono eliminati principalmente tramite il CYP2C19 e che hanno un indice terapeutico ristretto (ad es. fenitoina e clopidogrel). Non sono ancora noti i substrati del CYP2A6 con indice terapeutico ristretto.

Studi di interazione clinica con cimetidina (un noto inibitore aspecifico di CYP2C19 e di CYP3A4) e warfarin (un substrato sensibile di CYP2C9 con indice terapeutico ristretto, spesso usato come trattamento concomitante nella popolazione target di letrozolo) hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea di letrozolo con questi medicinali non induce interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Un'analisi dei dati ottenuti dagli studi clinici non ha rivelato alcuna evidenza di altre interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali prescritti spesso.

Gravidanza, allattamento

Letrozolo Devatis è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere la rubrica «Controindicazioni»).

Dopo l'introduzione sul mercato sono stati segnalati casi di aborti spontanei e difetti congeniti nei bambini le cui madri avevano assunto letrozolo durante la gravidanza (vedere le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Dati preclinici»). Il medico deve informare le donne in età fertile, nella fase del climaterio o da poco in menopausa in merito alla necessità di una contraccezione adeguata. Letrozolo Devatis è indicato solo per le donne postmenopausali (vedere la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Non sono disponibili dati adeguati sull'utilizzo di Letrozolo Devatis nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità per la riproduzione (vedere la rubrica «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Poiché in relazione all'assunzione di letrozolo sono state riscontrate stanchezza e vertigini ed è stata segnalata occasionalmente sonnolenza, si consiglia cautela nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchine.

Effetti indesiderati

Effetti indesiderati sono insorti nell'80% delle pazienti in terapia adiuvante e in terapia adiuvante estesa, come pure in circa un terzo delle pazienti trattate per carcinoma mammario in stadio avanzato. Di solito, gli effetti indesiderati osservati sono stati da lievi a moderati.

Gli effetti indesiderati riportati con frequenza più comune negli studi clinici sono stati vampate di calore, ipercolesterolemia, iperidrosi e stanchezza (compresi letargia, malessere e astenia). Molti effetti indesiderati (ad es. vampate di calore, alopecia e sanguinamento vaginale) possono essere attribuiti alla deprivazione estrogenica.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati negli studi clinici e nella fase di post-marketing.

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Indicazioni sulla frequenza: «molto comune» ($\geq 1/10$), «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «non comune» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «raro» ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), «molto raro» ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base delle segnalazioni spontanee provenienti dalla fase post-marketing).

Infezioni ed infestazioni

Non comune: infezione delle vie urinarie.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazione anafilattica, angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: ipercolesterolemia (fino al 42%).

Comune: appetito ridotto, appetito aumentato, peso aumentato.

Non comune: peso diminuito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione.

Non comune: ansia, nervosismo, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri, vertigini.

Non comune: sonnolenza, insonnia, disestesia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, compromissione della memoria, sindrome del tunnel carpale.

Patologie dell'occhio

Non comune: visione annebbiata, irritazione oculare, cataratta.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni.

Non comune: tachicardia, cardiopatia ischemica [inclusa angina pectoris (angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede intervento chirurgico), infarto miocardico], insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Molto comune: vampate di calore (fino al 51%).

Comune: ipertensione, eventi tromboembolici venosi.

Non comune: ipotensione, tromboflebite superficiale, insulto cerebrovascolare (inclusi attacchi ischemici transitori).

Raro: embolia polmonare, trombosi arteriosa.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: tosse, dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, stipsi, diarrea.

Non comune: bocca secca, mucosa secca, stomatite.

Affezioni epatobiliari

Non comune: enzimi epatici aumentati, iperbilirubinemia, ittero.

Molto raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: iperidrosi (fino al 26%).

Comune: cute secca, eruzione cutanea eritematosa, maculo-papulosa, vescicolare e simil-psoriasica, alopecia.

Non comune: prurito, orticaria.

Non nota: eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: artralgia (fino al 40%).

Comune: mialgia, dolore osseo, dolore dorsale, artrite, osteoporosi, fratture ossee.

Non comune: tendinite.

Raro: rottura di tendine.

Frequenza non nota: dito a scatto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: pollachiuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: sanguinamento vaginale.

Non comune: secchezza vulvo-vaginale, secrezione vaginale, dolore al seno.

Patologie sistemiche

Molto comune: stanchezza (fino al 26%) (inclusi letargia, astenia, malessere).

Comune: edema periferico, dolore toracico.

Non comune: sete, piressia, edema generalizzato.

Effetti indesiderati cardiaci

Nello studio sulla terapia adiuvante, l'infarto miocardico è stato osservato più spesso in terapia con letrozolo, mentre gli eventi tromboembolici venosi sono stati più rari di quanto riscontrato con la terapia con tamoxifene.

Effetti indesiderati a livello dello scheletro

Per i dati di sicurezza a livello scheletrico nel setting trattato con terapia adiuvante, vedere l'elenco sopra riportato.

Nel setting trattato con terapia adiuvante a lungo termine, il trattamento con letrozolo ha fatto registrare un numero significativamente più elevato rispetto al placebo di pazienti che hanno sviluppato osteoporosi (12.2% vs. 6.4%) o fratture (10.4% vs. 5.8%). La durata media del trattamento con letrozolo è stata di 5 anni rispetto a 3 anni per il placebo.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito

www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio con letrozolo. Non è noto alcun trattamento specifico per il sovradosaggio. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L02BG04

Meccanismo d'azione

Letrozolo è un inibitore selettivo non steroideo dell'aromatasi attraverso il legame competitivo all'eme della subunità dell'enzima citocromo P450, riducendo così la biosintesi degli estrogeni in tutti i tessuti. La disattivazione dell'effetto stimolatorio estrogenico è un prerequisito affinché una neoplasia estrogeno-dipendente risponda al trattamento. Nelle donne in postmenopausa, gli estrogeni sono prodotti principalmente dall'enzima aromatasi, che converte gli androgeni prodotti dalle ghiandole surrenali, principalmente androstendione e testosterone, in estrone (E1) e estradiolo (E2). La soppressione della biosintesi degli estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può quindi essere ottenuta attraverso l'inibizione specifica dell'aromatasi.

Farmacodinamica

Nelle donne sane in postmenopausa, letrozolo in dosi singole da 0.1/0.5 e 2.5 mg ha ridotto i livelli sierici di estrone del 75-78% e di estradiolo del 78% rispetto al basale. Il picco è stato raggiunto entro 48–78 ore.

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato, dosi giornaliere da 0.1 a 5 mg hanno ridotto i livelli plasmatici di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75–95% rispetto al basale in tutte le pazienti trattate. A una dose ≥ 0.5 mg, molti livelli di estrone ed estrone solfato sono risultati al di sotto del limite di rilevabilità; con queste dosi si è ottenuta quindi una più forte soppressione estrogenica. La soppressione della biosintesi degli estrogeni è rimasta costante durante il trattamento in tutti i casi.

Farmacodinamica di sicurezza

La soppressione della produzione di steroidi da parte delle ghiandole surrenali non è stata osservata. Nelle pazienti in postmenopausa che hanno ricevuto letrozolo in dosi giornaliere da 0.1 a 5 mg non sono state rilevate variazioni clinicamente rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossiprogesterone e ACTH o nell'inattività plasmatica. Il test di stimolazione dell'ACTH eseguito dopo 6 e 12 settimane di trattamento con dosi giornaliere da 0.1/0.25/0.5/1/2.5 e 5 mg non ha mostrato alcuna attenuazione della produzione di aldosterone o cortisolo. Una terapia sostitutiva di glucocorticoidi e mineralocorticoidi non è quindi necessaria.

Nelle donne sane in postmenopausa che hanno ricevuto dosi singole da 0.1/0.5 e 2.5 mg di letrozolo non sono state riscontrate variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstendione e testosterone); nelle pazienti in postmenopausa trattate con dosi giornaliere da 0.1 a 5 mg non sono state rilevate variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di androstendione. Pertanto, l'inibizione della biosintesi degli estrogeni non comporta alcun accumulo dei precursori androgenici.

Le concentrazioni plasmatiche di LH e FSH non sono compromesse nelle pazienti che ricevono letrozolo; questo vale anche per la funzione tiroidea, come dimostrato dall'assorbimento di TSH, T4 e T3.

Efficacia clinica

Terapia adiuvante del carcinoma mammario

In uno studio randomizzato in doppio cieco (BIG 1–98) condotto su più di 8000 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-sensibile allo stadio iniziale, sono stati randomizzati i seguenti trattamenti: tamoxifene per 5 anni (A), letrozolo per 5 anni (B), tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni (C) o letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni (D). Lo studio è stato progettato per rispondere a due domande principali:

1) se la monoterapia con letrozolo per 5 anni fosse superiore alla monoterapia con tamoxifene per 5 anni; 2) se il cambiamento dell'agente endocrino dopo circa 2 anni fosse superiore al proseguimento con lo stesso agente per un totale di 5 anni.

L'analisi primaria che ha affrontato la prima domanda è stata effettuata dopo un follow-up mediano di 26 mesi (durata mediana del trattamento 24 mesi) e ha incluso i dati dei bracci di trattamento senza cambiamento (bracci A e B) insieme ai dati raccolti fino a 30 giorni dopo il cambiamento nei bracci con cambiamento (bracci C e D). Letrozolo è risultato superiore a tamoxifene in tutti gli endpoint, tranne che per la sopravvivenza globale e il tumore al seno controlaterale. Per l'endpoint primario dello studio, la sopravvivenza libera da malattia (DFS), letrozolo è stato significativamente più efficace di tamoxifene [hazard ratio (HR): 0.81; IC 95%: 0.70–0.93; $p = 0.003$]. La DFS calcolata a 5 anni è stata dell'84.0% per letrozolo contro l'81.4% per tamoxifene. Nella sopravvivenza globale, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra letrozolo e tamoxifene (166 decessi con letrozolo, 192 con tamoxifene; HR 0.86; IC 95%: 0.70–1.06).

Alla fine dello studio, dopo un follow-up mediano di 96 mesi (durata mediana della terapia 60 mesi), la differenza nella DFS è stata ancora significativa (HR 0.87; IC 95%: 0.78–0.97; $p = 0.01$). Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (HR 0.89; IC 95%: 0.77–1.02). Nell'analisi finale, un totale di $n = 4922$ pazienti valutabili in trattamento con letrozolo ha evidenziato una riduzione del rischio di carcinoma mammario invasivo controlaterale rispetto a tamoxifene (HR 0.62; IC 95%: 0.43–0.90).

Per quanto riguarda il secondo quesito primario, non sono state riscontrate differenze significative tra un cambio di trattamento dopo circa due anni e la prosecuzione della terapia con lo stesso medicamento per 5 anni.

Dopo un trattamento della durata mediana di 60 mesi, il rischio di infarto miocardico è risultato significativamente più elevato con letrozolo rispetto a tamoxifene [1.0% vs. 0.5%; rischio relativo (RR) 2.0; IC 95%: 1.00–3.99]. Al contrario, il rischio di eventi tromboembolici venosi è risultato significativamente più basso con letrozolo rispetto a tamoxifene (2.1% vs. 3.6%; RR 0.57; IC 95%: 0.41–0.80). Per quanto riguarda gli altri eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti. Un rischio significativamente più elevato di frattura ossea (10.2% vs. 7.2%; RR 1.42; IC 95%: 1.18–1.71) e di osteoporosi (5.1% vs. 2.7%; RR 1.88; IC 95%: 1.41–2.51) è stato osservato con letrozolo rispetto a tamoxifene.

Con letrozolo è stato riscontrato un rischio significativamente più basso di iperplasia o carcinoma endometriale rispetto a tamoxifene (0.2% vs. 2.3%; RR 0.11; IC 95%: 0.05–0.24). Anche la frequenza di secondi tumori primitivi non mammari è risultata più bassa con letrozolo che con tamoxifene.

Uno studio separato (D2407) sulla densità minerale ossea (BMD), sui marcatori ossei e sui livelli lipidici sierici, in cui 263 pazienti sono state trattate con letrozolo o tamoxifene per un massimo di due anni, ha rilevato una differenza significativa a favore di tamoxifene per quanto riguarda le variazioni della BMD rispetto al basale. Dopo due anni, con letrozolo la BMD lombare ha evidenziato una diminuzione mediana del -4.1% rispetto a un aumento mediano del +0,3% con tamoxifene. Risultati simili sono stati osservati per la BMD all'anca.

Terapia adiuvante estesa dopo 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto su 5168 donne in postmenopausa con carcinoma mammario primitivo con stato recettoriale positivo o sconosciuto, libere da recidive dopo l'interruzione della terapia adiuvante standard con tamoxifene (4.5–6 anni), le pazienti sono state randomizzate alla terapia con letrozolo (n = 2582) o placebo (n = 2586).

Nell'analisi primaria dopo un follow-up mediano di 28 mesi (durata mediana del trattamento 24 mesi) letrozolo ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 42% rispetto al placebo [eventi totali per letrozolo 92 (3.6%) vs. 155 (6%) per il placebo; HR 0.58; IC 95%: 0.45–0.76; p = 0.00003]. Il beneficio statisticamente significativo per letrozolo è risultato indipendente dallo stato linfonodale, dallo stato recettoriale o dalla precedente chemioterapia adiuvante. In totale sono stati registrati 113 decessi [letrozolo 51 (2.0%), placebo 62 (2.4%)]. La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (HR 0,82; IC 95%: 0.56–1.19). Nelle pazienti con linfonodi positivi, il rischio di mortalità è stato significativamente ridotto con letrozolo (HR 0.61; IC 95%: 0.38–0.97). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nelle pazienti con linfonodi negativi (HR 1.36; IC 95%: 0.68–2.71).

All'analisi QoL (SF-36), dopo un follow-up mediano di 28 mesi, non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante nei punteggi relativi a salute fisica, dolore e vitalità tra la terapia con letrozolo e il placebo.

Dopo lo smascheramento, le pazienti hanno potuto passare dal placebo a letrozolo su loro richiesta. 1551 pazienti sono passate a letrozolo dopo una mediana di 31 mesi dopo l'arruolamento.

Nell'analisi finale dello studio dopo un follow-up mediano di 62 mesi (durata mediana del trattamento 60 mesi), la differenza nelle recidive di carcinoma mammario è stata statisticamente significativa a favore di letrozolo (HR: 0.75; CI 95%: 0.63–0.89; $p = 0.001$). Tuttavia, indipendentemente da un eventuale cambiamento, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento per ciò che riguarda la sopravvivenza globale.

Nell'analisi del sottostudio sul fattore osseo (follow-up mediano a 61 mesi) dopo 24 mesi, si è registrata una diminuzione significativamente maggiore della BMD dell'anca (diminuzione mediana del 3.8%) con letrozolo rispetto al placebo (diminuzione mediana del 2.0%).

Trattamento di prima linea del carcinoma mammario avanzato

In uno studio controllato, in doppio cieco, letrozolo 2.5 mg e tamoxifene sono stati confrontati nella terapia di prima linea su 907 donne in postmenopausa con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico. Il disegno dello studio ha permesso il passaggio all'altra terapia in caso di progressione. Letrozolo è risultato superiore a tamoxifene nei seguenti endpoint: tempo mediano fino alla progressione (endpoint primario di efficacia: 9.4 mesi vs. 6.0 mesi; HR 0.72; IC 95%: 0.62–0.83; $p < 0.0001$); tasso di risposta obiettiva totale (risposta completa + risposta parziale; 32% vs. 21%; odds ratio [OR] 1.78; IC 95%: 1.32–2.40; $p = 0.0002$); tempo mediano fino all'insuccesso terapeutico (9.0 mesi vs. 5.7 mesi; HR 0.73; IC 95%: 0.64–0.84; $p < 0.0001$).

Anche nei sottogruppi con stato recettoriale positivo e sconosciuto, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene in termini di tasso di risposta oggettiva e tempo fino alla progressione della malattia.

Letrozolo è risultato superiore a tamoxifene in termini di tasso di risposta e tempo fino alla progressione sia nelle pazienti sottoposte a pregressa terapia adiuvante (con tamoxifene) sia in quelle non sottoposte a pregressa terapia adiuvante.

Nelle pazienti di età ≥ 70 anni, il tempo mediano fino alla progressione è stato significativamente maggiore con letrozolo rispetto a tamoxifene (12.1 versus 5.8 mesi). Il tasso di risposta complessivo è stato significativamente più elevato con letrozolo rispetto a tamoxifene (40.1% vs. 18.9%).

L'analisi della sopravvivenza globale è stata complicata dal disegno dello studio, che ha permesso di passare da un braccio di trattamento all'altro in caso di progressione. Alla censura della sopravvivenza globale, al momento del passaggio all'altra terapia, la sopravvivenza mediana è stata di 42 mesi per letrozolo e di 30 mesi per tamoxifene.

Trattamento di seconda linea del carcinoma mammario in stadio avanzato

Sono stati condotti due studi clinici controllati che hanno confrontato due dosi di letrozolo (0.5 mg e 2.5 mg) con megestrolo acetato e con aminoglutetimide, rispettivamente, in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato dopo pregressa terapia antiestrogenica.

Letrozolo 2.5 mg è risultato significativamente superiore al megestrolo acetato in termini di tasso di risposta (24% vs. 16%, $p = 0.04$) e di tempo fino all'insuccesso terapeutico (Time to Treatment

Failure, $p = 0.04$). Il tempo fino alla progressione (Time to Progression, $p = 0.07$) e la sopravvivenza globale ($p = 0.2$) non differiscono in modo significativo.

Nel secondo studio, letrozolo 2.5 mg è risultato superiore all'amminoglutetimide nel tempo fino alla progressione (Time to Progression, $p = 0.008$), nel tempo fino all'insuccesso terapeutico (Time to Treatment Failure, $p = 0.003$) e nella sopravvivenza globale ($p = 0.002$), ma non nel tasso di risposta.

Farmacocinetica

Assorbimento

Letrozolo viene assorbito rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale. La biodisponibilità media assoluta è del 99.9%. L'assunzione simultanea di cibo rallenta leggermente l'assorbimento, senza tuttavia avere alcuna influenza sul grado di assorbimento (AUC). Letrozolo può quindi essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

Distribuzione

Letrozolo si lega a circa il 60% delle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (55%). La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è circa l'80% della concentrazione plasmatica. Dopo la somministrazione di 2.5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C , circa l'82% della radioattività plasmatica è rappresentato dalla sostanza immutata. L'esposizione sistemica ai metaboliti è quindi bassa. Letrozolo viene distribuito rapidamente e in modo esteso nei tessuti. Il volume di distribuzione apparente allo stato di equilibrio dinamico è di circa 1.87 ± 0.47 l/kg.

Metabolismo

Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente, ossia fino a circa il 95% della clearance plasmatica totale, attraverso la clearance metabolica ($\text{Cl}_m = 2.1$ l/ora) con conversione in un metabolita del carbinolo farmacologicamente inattivo, ma è relativamente lenta rispetto alla perfusione epatica (circa 90 l/ora). È stato dimostrato che il CYP3A4 e il CYP2A6 sono in grado di convertire letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti privi di significanza e non identificati e l'escrezione diretta attraverso il rene e le feci sono di minore importanza per l'eliminazione totale di letrozolo.

Entro 2 settimane dalla somministrazione di 2.5 mg di letrozolo ^{14}C in donne sane in postmenopausa, l' $88.2 \pm 7.6\%$ della radioattività è stato rilevato nelle urine e il $3.8 \pm 0.9\%$ nelle feci. Almeno il 75% della radioattività riscontrata nelle urine dopo 216 ore ($84 \pm 7.8\%$ della dose) è risultata dovuta al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a 2 metaboliti non identificati e il 6% a letrozolo immodificato.

L'emivita plasmatica di eliminazione terminale apparente è di circa 2–4 giorni.

Linearità/non linearità

Dopo la somministrazione di dosi singole orali fino a 10 mg (intervallo di dose: da 0.01 a 30 mg) o di dosi giornaliere fino a 1.0 mg (intervallo di dose: da 0.1 a 5 mg), la farmacocinetica di letrozolo è

risultata proporzionale alla dose. Con dosi giornaliere di 2.5 mg le concentrazioni allo stato di equilibrio dinamico vengono raggiunte entro 2–6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio dinamico sono circa 7 volte superiori rispetto a quelle che si raggiungono dopo una singola dose di 2.5 mg e 1,5–2 volte superiori ai valori previsti per le concentrazioni dopo una singola dose, il che indica una bassa non linearità della farmacocinetica di letrozolo. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 30 mg, i valori dell'AUC sono aumentati in misura leggermente sovrapporzionale rispetto alla dose. Con dosi giornaliere di 2.5 e 5 mg i valori dell'AUC sono aumentati di circa 3.8 e 12 volte, rispettivamente, rispetto a una dose di 1.0 mg anziché di 2.5 e 5 volte, come previsto. La dose raccomandata di 2.5 mg/die si trova quindi probabilmente nell'intervallo limite oltre il quale la sovrapporzionalità diventa evidente, mentre tale sovrapporzionalità è già chiaramente pronunciata a una dose di 5 mg/die. La sovrapporzionalità della dose è probabilmente dovuta alla saturazione dei processi di eliminazione metabolica. Dopo uno o due mesi, le concentrazioni allo stato di equilibrio dinamico sono state raggiunte con tutti i regimi posologici studiati (da 0.1 a 5.0 mg al giorno). Poiché le concentrazioni allo stato di equilibrio dinamico non cambiano nel tempo, si può concludere che non vi è accumulo continuo di letrozolo.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Insufficienza renale

In uno studio su 16 soggetti con differente funzionalità renale (clearance della creatinina nelle 24 ore 9-116 ml/min) non è stato riscontrato alcun effetto sulla farmacocinetica di letrozolo dopo singole dosi di 2.5 mg.

Oltre a questo studio, è stata effettuata un'analisi covariata dei dati di due studi registrativi (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3). La clearance calcolata della creatinina (CrCl) (intervallo dello studio AR/BC2: da 19 a 187 ml/min; intervallo dello studio AR/BC3: da 10 a 180 ml/min) non ha dimostrato alcuna associazione statisticamente significativa con la concentrazione plasmatica minima di letrozolo allo stato di equilibrio dinamico (C_{min}). Inoltre, i dati degli studi AR/BC2 e AR/BC3 sul trattamento di seconda linea del carcinoma mammario metastatico non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti indesiderati di letrozolo sulla CrCl o sulla funzionalità renale.

Pertanto, non è necessario aggiustare la dose nelle pazienti con funzione renale compromessa ($CrCl \geq 10$ ml/min). Per le pazienti con funzione renale gravemente compromessa (< 10 ml/min) sono disponibili solo dati molto limitati.

Insufficienza epatica

In uno studio su soggetti con differente funzionalità epatica, i valori medi dell'AUC per l'insufficienza epatica moderatamente grave (classe B di Child-Pugh) sono risultati di circa il 37% più elevati di quelli riscontrati nei soggetti sani, ma sono rimasti all'interno dell'intervallo riscontrato nei soggetti senza compromissione epatica. In uno studio di farmacocinetica comparativa, dopo una singola somministrazione di letrozolo, l'AUC e il $t_{1/2}$ sono stati più elevati del 95% e del 187% in 8 pazienti con

cirrosi epatica e insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh), rispettivamente, a 8 soggetti sani. Di conseguenza, si devono prevedere livelli di letrozolo più elevati nelle pazienti con carcinoma mammario e con grave insufficienza epatica rispetto a quelle senza disfunzione epatica. Poiché non è stato osservato un aumento della tossicità nelle pazienti che hanno ricevuto una dose giornaliera di 5 o 10 mg, non è indicato alcun aggiustamento della dose nelle pazienti con grave insufficienza epatica. Tuttavia, queste pazienti dovrebbero essere attentamente monitorate.

Pazienti anziane

L'età non ha alcun influsso sulla farmacocinetica di letrozolo.

Dati preclinici

La somministrazione orale di letrozolo alle femmine di ratti ha portato a una riduzione dei tassi di accoppiamento e di gravidanza e a un aumento delle perdite preimpianto.

In uno studio su ratti giovani, gli effetti farmacologici di letrozolo sono risultati in evidenze scheletriche, neuroendocrine e riproduttive. La crescita e la maturazione ossea sono stati ridotti dalla dose più bassa (0.003 mg/kg/die) nei maschi e aumentati dalla dose più bassa (0.003 mg/kg) nelle femmine. A tale dose, anche la densità minerale ossea (BMD) è risultata ridotta nelle femmine. Nello stesso studio, la ridotta fertilità a tutte le dosi è stata accompagnata da ipertrofia dell'ipofisi, alterazioni testicolari, tra cui la degenerazione dell'epitelio dei tubuli testicolari e dall'atrofia del tratto riproduttivo femminile. Ad eccezione della dimensione ossea nelle femmine e delle modificazioni morfologiche a livello dei testicoli, tutti gli effetti sono stati almeno parzialmente reversibili.

In studi di genotossicità sia *in vitro* sia *in vivo*, non è stata riscontrata alcuna evidenza di genotossicità.

In uno studio convenzionale sulla cancerogenesi, alcuni topi hanno ricevuto, tramite alimentazione con sondino per un massimo di 2 anni, dosi da 0.6 a 60 mg/kg/die (circa da 1 a 100 volte la dose massima giornaliera umana, basata su mg/m²). Questo studio ha dimostrato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di tumori stromali benigni dell'ovaio. L'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari combinati ha mostrato una tendenza significativa nei topi femmina quando il gruppo trattato con dose elevata è stato escluso a causa della scarsa sopravvivenza. In uno studio separato, i valori plasmatici dell'AUC_{0-12h} nei topi che hanno ricevuto una dose di 0.6 mg/kg/die, sono risultati 0.4 volte superiori ai valori dell'AUC_{0-24h} nelle pazienti con carcinoma mammario alla dose raccomandata.

In uno studio di 104 settimane sulla cancerogenicità nei ratti, non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento nei ratti maschi. Nei ratti femmina, a tutti i livelli di dose di letrozolo è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di tumori mammari benigni e maligni.

In uno studio di 104 settimane sulla cancerogenicità nei topi, non sono stati rilevati tumori correlati al trattamento nei topi maschi. Nei topi femmina, a tutti i livelli di dose di letrozolo studiati è stato osservato un aumento essenzialmente dose-dipendente dell'incidenza di tumori benigni delle cellule granulose della teca ovarica. Lo sviluppo di questi tumori è stato attribuito all'inibizione farmacologica

della sintesi di estrogeni ed è probabilmente correlato all'aumento dei livelli di LH come risultato della diminuzione dei livelli di estrogeni circolanti.

La somministrazione orale di letrozolo a femmine di ratto Sprague-Dawley gravide ha portato a un leggero aumento dell'incidenza di malformazioni fetali (testa a cupola e centro/colonna vertebrale fusi) negli animali trattati. Malformazioni simili non sono state osservate nei conigli bianchi della Nuova Zelanda. Tuttavia, non è stato possibile chiarire fino a che punto ciò fosse una conseguenza indiretta delle proprietà farmacologiche (inibizione della biosintesi degli estrogeni) o un effetto diretto di letrozolo in quanto tale.

Le osservazioni precliniche sono state limitate a quelle associate all'effetto farmacologico riconosciuto. Queste rappresentano quindi le uniche preoccupazioni di sicurezza degli studi sugli animali per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo. Letrozolo Devatis è quindi controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere la rubrica «Controindicazioni»).

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Istruzioni di conservazione

Conservare a 15-25°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

65923 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse pellicolate da 2.5 mg: 30 e 100 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Agosto 2021.