

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLOBREST 2,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: letrozolo.

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

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 61,5 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film, gialle, rotonde, biconvesse, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase precoce in donne in post-menopausa con stato recettoriale ormonale positivo.
- Trattamento adiuvante dopo la terapia standard del carcinoma mammario ormonosensibile invasivo in donne in post-menopausa che hanno ricevuto il trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.
- Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata, in donne in post-menopausa.
- Trattamento del carcinoma mammario, dopo ripresa o progressione della malattia, in donne con stato endocrino post-menopausale naturale o artificialmente indotto, che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.
- Trattamento neoadiuvante in donne in post-menopausa 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 carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale negativo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte e anziane

La dose consigliata di ZOLOBREST è di 2,5 mg una volta al giorno. Nelle pazienti anziane non sono richieste titolazioni del dosaggio.

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, il trattamento con ZOLOBREST deve essere continuato fino a quando diventa evidente la progressione tumorale.

Nel trattamento adiuvante e nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, il trattamento con ZOLOBREST 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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST deve essere interrotto e deve essere programmato l'intervento chirurgico e/o devono essere discusse con la paziente ulteriori alternative terapeutiche.

Popolazione pediatrica

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

Danno renale

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

Modo di somministrazione

ZOLOBREST deve essere assunto per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

- Stato ormonale pre-menopausale
- Gravidanza (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 ZOLOBREST devono essere misurati l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e/o l'estradiolo. Solo le donne con stato ormonale post-menopausale possono ricevere ZOLOBREST.

Danno renale

ZOLOBREST non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. Il potenziale rapporto rischio/beneficio per queste pazienti deve essere attentamente considerato prima della somministrazione di ZOLOBREST.

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).

Effetto sulle ossa

ZOLOBREST è un potente agente nella riduzione dell'estrogeno. Le donne con anamnesi di osteoporosi e/o di fratture o con un rischio maggiore 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 e devono essere monitorate durante e dopo il trattamento con il letrozolo. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e attentamente monitorati. Nel trattamento adiuvante potrebbe essere considerato anche uno schema di trattamento sequenziale (letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni) sulla base del profilo di sicurezza della paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Tendinite e rottura del tendine

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

Altre avvertenze

La somministrazione concomitante di ZOLOBREST 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, ZOLOBREST non è raccomandato per pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, grave deficit di lattasi o malassorbimento del 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 ZOLOBREST 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 l'isoenzima 2A6 e, moderatamente, l'isoenzima 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, clopidrogel).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in stato perimenopausale o in età fertile

ZOLOBREST 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 ZOLOBREST nonostante un chiaro stato post-menopausale all'inizio della terapia, il medico deve discutere di una contraccezione 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), ZOLOBREST può causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

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

ZOLOBREST 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

ZOLOBREST altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si consiglia cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari, perché con l'uso di ZOLOBREST, sono stati osservati stanchezza e capogiri e raramente è stata riferita sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Ulteriori reazioni avverse importanti che si possono manifestare con ZOLOBREST 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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST:

Tabella 1

Le reazioni avverse sono classificate all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Non comune:	Infezione del tratto urinario
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	
Non comune:	Dolore tumorale ¹
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, appetito aumentato
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 (includere parestesia, ipoestesia), alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare, sindrome da tunnel carpale
Patologie dell'occhio	
Non comune	Cataratta, irritazione degli occhi, visione offuscata
Patologie cardiache	
Non comune:	Tachicardia, eventi ischemici cardiaci (inclusa angina di nuova insorgenza o aggravamento di angina, angina che richiede un intervento chirurgico, infarto del miocardio e ischemia miocardica)
Comune:	Palpitazioni ¹
Patologie vascolari	
Molto comune:	Vampate
Comune:	Iperensione
Non comune:	Tromboflebiti (includere tromboflebiti delle vene superficiali e profonde)
Raro:	Embolia polmonare, trombosi arteriosa, infarto cerebrovascolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, dispepsia ¹ , costipazione, dolore addominale, diarrea, vomito
Non comune:	Secchezza della bocca, stomatite ¹
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Enzimi epatici aumentati, iperbilirubinemia, ittero
Non nota:	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia
Comune:	Mialgia, dolore alle ossa ¹ , osteoporosi, fratture ossee, artrite
Non comune:	Tendinite
Raro:	Rottura del tendine
Non nota	Dita a scatto
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Aumento della frequenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Sanguinamento vaginale
Non comune:	Secrezione vaginale, secchezza vaginale, dolore al seno
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento (inclusa astenia, malessere)
Comune:	Edema periferico, dolore al torace
Non comune:	Edema generale, secchezza delle mucose, sete, piressia
Esami diagnostici	
Comune:	Aumento di peso
Non comune:	Perdita di peso

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

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

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

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

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

Tabella 3 Trattamento sequenziale verso ZOLOBREST in monoterapia –
eventi avversi con differenza significativa

	Letrozolo in monoterapia	Letrozolo → tamoxifene	Tamoxifene → Letrozolo
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 anni	2 anni-> 3 anni	2 anni->3 anni
Fratture ossee	10,0%	7,7%	9,7%
Disturbi della proliferazione endometriale	0,7%	3,4%* *	1,7%**
Ipercolesterolemi	52,5%	44,2%	40,8%*
Vampate	37,6%	41,7%**	43,9%**
Sanguinamento vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Significativamente minore rispetto a ZOLOBREST in monoterapia
** Significativamente maggiore rispetto a ZOLOBREST 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 ZOLOBREST e tamoxifene (alla durata mediana del trattamento di 60 mesi più 30 giorni): angina che ha richiesto un intervento chirurgico (1,0% vs. 1,0%); insufficienza cardiaca (1,1% vs. 0,6%); ipertensione (5,6% vs. 5,7%); accidente cerebrovascolare/attacco ischemico transiente (2,1% vs. 1,9%).

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

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

Reazioni avverse scheletriche

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

Nel trattamento adiuvante dopo terapia standard con tamoxifene, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con ZOLOBREST ha 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 ZOLOBREST, rispetto a 3 anni per il placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti casi isolati di sovradosaggio con letrozolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Effetti farmacodinamici

L'eliminazione della stimolazione della proliferazione 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 menopausa, gli estrogeni sono principalmente derivati dall'azione dell'enzima aromatasi, che converte gli androgeni surrenali, principalmente l'androstenedione e il testosterone, in estrone ed estradiolo. La soppressione della biosintesi di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso può essere quindi ottenuta mediante l'inibizione specifica dell'enzima aromatasi.

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

Nelle donne sane in post-menopausa, la somministrazione di dosi singole di 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo sopprime i livelli sierici di estrone e estradiolo del 75%, 78% e del 78% rispettivamente rispetto ai valori basali. La soppressione massima è raggiunta in 48-78 ore.

Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata, dosi giornaliere da 0,1 mg a 5 mg sopprimono la concentrazione plasmatica di estradiolo, estrone ed estrone solfato del 75-95% rispetto al basale in tutte le pazienti trattate. A dosi di 0,5 mg e superiori, molti valori di estrone ed estrone solfato risultano inferiori alla soglia di sensibilità di rilevamento della metodica del saggio, che indica che, a queste dosi, si raggiunge una soppressione superiore di estrogeno. La soppressione dell'estrogeno è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento in tutte queste pazienti.

Il letrozolo è altamente specifico nell'inibizione dell'attività dell'aromatasi. Non è stata osservata alcuna alterazione della steroidogenesi surrenalica. Non sono stati rilevati cambiamenti clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo, aldosterone, 11-deossicortisolo, 17-idrossiprogesterone e ACTH o nell'attività della renina plasmatica nelle pazienti in menopausa trattate con una dose giornaliera di letrozolo compresa tra 0,1 e 5 mg. Il test di stimolazione con ACTH, effettuato dopo 6 e 12 settimane di trattamento con dosi giornaliere di 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg e 5 mg non ha indicato alcuna attenuazione della produzione di aldosterone o di cortisolo. Non è pertanto necessaria l'integrazione con glucocorticoidi e mineralocorticoidi.

Non sono stati osservati cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di androgeni (androstenedione e testosterone) in donne sane in menopausa dopo un'unica somministrazione di 0,1 mg, 0,5 mg e 2,5 mg di letrozolo o delle concentrazioni plasmatiche di androstenedione nelle pazienti in menopausa trattate con somministrazioni giornaliere di dosi comprese tra 0,1 mg e 5 mg, che indica che il blocco della biosintesi di estrogeni non provoca l'accumulo di precursori androgenici. Né i livelli plasmatici di LH e FSH, né la funzione tiroidea, valutata in base al test TSH e all'uptake di T4 e T3, non sono influenzati dal letrozolo nelle pazienti.

Trattamento adiuvante

Studio BIG 1-98

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

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

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS); gli endpoint 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 mediana di 24 mesi ed un follow-up mediano di 26 mesi e ad un trattamento della durata mediana di 32 mesi ed un follow-up mediano di 60 mesi.

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

HR = Hazard ratio; IC = intervallo di confidenza

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

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

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

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

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

	Letrozolo N=2463	Tamoxifene N=2459	Hazard Ratio¹ (95% CI)	Valore di P
Eventi di sopravvivenza libera da malattia (endpoint primario) ²	626	698	0,87(0,78, 0,97)	0,01
Tempo alla comparsa di metastasi a distanza(endpoint secondario)	301	342	0,86(0,74, 1,01)	0,06
Sopravvivenza globale (endpoint secondario)-decessi	393	436	0,89(0,77, 1,02)	0,08
Analisi di casi censorizzati di DFS3	626	649	0,83(0,74, 0,92)	
Analisi di dati censorizzati di OS ³	393	419	0,81(0,70, 0,93)	

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

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

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

Analisi dei trattamenti sequenziali (STA)

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

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 eventi¹	Hazard ratio²	(97,5% intervallo di confidenza)	Valore di P Cox model
[Letrozolo→]Tamoxifene	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozolo	1464	249			

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

2 Aggiustata per l'uso di chemioterapia

Non ci sono state differenze significative nella DFS, OS, SDFS o DDFS in nessuna 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)

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

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

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

Studio D2407

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

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

Nessuna paziente con una BMD normale al basale è diventata osteoporotica durante i 2 anni di trattamento e solo 1 paziente con osteopenia al basale (punteggio T di -1,9)

ha sviluppato osteoporosi durante il periodo di trattamento (valutazione da revisione centralizzata).

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

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

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

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 post-menopausa 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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST 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: (ZOLOBREST 51 decessi; placebo 62; HR 0,82; 95% IC 0,56, 1,19).

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

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

	Follow-up mediano 28 mesi			Follow-up mediano 62 mesi		
	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di P	Letrozolo N=2582	Placebo N=2586	HR (95% IC) ² Valore di P
Sopravvivenza libera da malattia³						
Eventi	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Tasso di DFS a 4-anni	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sopravvivenza libera da malattia , inclusi decessi per qualsiasi causa³						
Eventi	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Tasso di DFS a 5-anni	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metastasi a distanza						
Eventi	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Sopravvivenza globale						
Decessi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Decessi ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazard ratio; IC = Intervallo di confidenza

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

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

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

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

⁵ Follow-up mediano di 62 mesi.

⁶ 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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo sono state più disturbate (generalmente nel primo anno di trattamento) da quei sintomi che derivano dalla deprivazione degli estrogeni – vampate e secchezza vaginale. Il sintomo che ha recato maggior disturbo nella maggior parte delle pazienti in entrambi

i gruppi di trattamento è stato il dolore muscolare, con una differenza statisticamente significativa in favore del placebo.

Trattamento neoadiuvante

Uno studio in doppio cieco (P024) è stato condotto in 337 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario randomizzate per ricevere ognuna ZOLOBREST 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 ZOLOBREST verso il 36% del gruppo di trattamento con tamoxifene (P<0,001). Questo risultato è stato consistentemente confermato dall'ecografia (ZOLOBREST 35% verso tamoxifene 25%, P=0,04) e dalla mammografia (ZOLOBREST 34% verso tamoxifene 16%, P<0,001). In totale il 45% delle pazienti nel gruppo di trattamento con ZOLOBREST 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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST (letrozolo) 2,5 mg e tamoxifene 20 mg come terapia di prima linea in donne in post-menopausa con cancro mammario avanzato. In 907 donne, letrozolo è risultato superiore a tamoxifene per il tempo alla progressione (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	Letrozolo AHCL N=453	Tamoxifene N=454
Tempo alla progressione	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)
	P		<0,0001
Tasso di risposta (ORR)	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)
	P		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 ZOLOBREST 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 ZOLOBREST 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 crossover alla terapia alternativa o l'interruzione dello studio. Approssimativamente il 50% delle pazienti ha eseguito il crossover al gruppo di trattamento opposto e il crossover è stato di fatto completato entro 36 mesi. Il tempo mediano al crossover è stato di 17 mesi (da ZOLOBREST a tamoxifene) e 13 mesi (da tamoxifene a ZOLOBREST).

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

Trattamento di seconda linea

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il letrozolo è assorbito rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale (biodisponibilità media assoluta: 99,9%). Il cibo riduce leggermente la velocità di assorbimento (t_{max} mediana: 1 ora a digiuno, circa 2 ore dopo il pasto; e C_{max} media $129 \pm 20,3$ nmol/litro a digiuno versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/litro dopo il pasto) ma l'entità dell'assorbimento (AUC) non è cambiata. L'effetto minore sulla velocità di assorbimento non è considerato di rilevanza clinica e pertanto letrozolo può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il legame del letrozolo con le proteine plasmatiche è di circa 60%, principalmente con l'albumina (55%). La concentrazione di letrozolo negli eritrociti è di circa 80% di quella a livello plasmatico. Dopo la somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato

con ^{14}C , circa l'82% della radioattività plasmatica è rappresentato dal composto immodificato. L'esposizione sistemica ai metaboliti è quindi bassa. Il letrozolo viene distribuito 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 clearance metabolica con formazione di un metabolita farmacologicamente inattivo, il carbinolo, è la principale via di eliminazione del letrozolo ($\text{CL}_m = 2,1$ l/h), ma è relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). Gli isoenzimi 3A4 e 2A6 del citocromo P450 hanno dimostrato di essere in grado di convertire il letrozolo in questo metabolita. La formazione di metaboliti minori non identificati e l'escrezione diretta per via renale e fecale hanno solo un ruolo minore nell'eliminazione globale del letrozolo. Entro 2 settimane dalla somministrazione di 2,5 mg di letrozolo marcato con ^{14}C in volontarie sane in post-menopausa, l' $88,2 \pm 7,6\%$ della radioattività è stato recuperato nelle urine ed il $3,8 \pm 0,9\%$ nelle feci. Almeno il 75% della radioattività recuperata nelle urine fino a 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ della dose) è risultato attribuito al glucuronide del metabolita carbinolo, circa il 9% a due metaboliti non identificati ed il 6% a letrozolo immodificato.

Eliminazione

L'apparente emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa 2 giorni. Dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg i livelli lo steady-state è stato raggiunto entro 2-6 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono circa 7 volte superiori alle concentrazioni rilevate dopo una singola dose di 2,5 mg, mentre sono da 1,5 a 2 volte superiori ai valori allo steady-state previsti in base alle concentrazioni rilevate dopo una singola dose, che indica una lieve assenza di linearità della farmacocinetica del letrozolo dopo la somministrazione giornaliera di 2,5 mg. Dato che i livelli allo steady-state sono mantenuti nel tempo, si può concludere che non si verifica un accumulo continuo di letrozolo.

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica di letrozolo era proporzionale alla dose dopo dosi orali singole fino a 10 mg (range di dosaggio: 0,01-30 mg) e dopo dosi giornaliere fino a 1,0 mg (range di dosaggio: 0,1 - 5 mg). Dopo una dose singola orale di 30 mg c'è stato un lieve aumento sovrapporzionale rispetto al dosaggio nel valore dell'AUC. La sovrapporzionalità è probabile che sia il risultato di una saturazione di processi metabolici di eliminazione. I livelli di steady sono stati raggiunti dopo 1-2 mesi a tutti i regimi di dosaggio testati (0,1-5,0 mg al giorno).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Danno renale

In uno studio con la partecipazione di 19 volontarie con vari gradi di funzionalità renale (clearance della creatinina di 24 ore 9-116 ml/min) non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica di Letrozolo dopo una singola dose di 2,5 mg. Oltre a questo studio che ha valutato l'influenza della compromissione renale sul letrozolo, è stata effettuata un'analisi della covarianza sui dati di due studi pilota (Studio AR/BC2 e Studio AR/BC3). La

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

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

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di studi sulla sicurezza preclinica condotti con specie animali standard, non è emersa alcuna evidenza di tossicità sistemica o a carico di organi bersaglio.

Il letrozolo ha manifestato un basso grado di tossicità acuta nei roditori esposti ad un massimo di 2000 mg/kg. Nel cane il letrozolo ha causato segni di tossicità moderata a dosi fino a 100 mg/kg.

In studi tossicologici per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane, per un massimo di 12 mesi, i risultati principali osservati possono essere attribuiti all'azione farmacologica del composto. La dose priva di effetti avversi è risultata di 0,3 mg/kg in entrambe le specie.

La somministrazione orale di letrozolo nelle ratte ha comportato una riduzione nel rapporto accoppiamento e gravidanze e a un aumento delle perdite pre-impianto.

Gli studi condotti sia *in vitro* che *in vivo* del potenziale mutageno del letrozolo non hanno rivelato indicazioni di qualsiasi genotossicità.

In uno studio di carcinogenesi della durata di 104 settimane nel ratto, nessun tumore correlato al trattamento è stato osservato nei ratti maschi. Nelle ratte, è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di tumori mammari benigni e maligni, a tutte le dosi di letrozolo.

In uno studio di carcinogenesi della durata di 104 settimane nel topo, nessun tumore correlato al trattamento è stato osservato nei topi maschi. Nei topi femmina, è stato riscontrato un aumento dose correlato dell'incidenza di tumori benigni delle cellule della teca granulosa ovarica, a tutte le dosi di letrozolo.

Questi tumori sono stati considerati correlati all'inibizione farmacologica della sintesi degli estrogeni e possono essere causati da un aumento di LH derivante dalla diminuzione degli estrogeni circolanti.

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

Le osservazioni emerse dagli studi preclinici sono state confinate a quelle associate all'azione farmacologica nota, e questa è l'unica preoccupazione sulla sicurezza per l'uso nella specie umana in base ai dati derivati da studi effettuati sull'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Ipromellosa (E464)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido glicolato sodico

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento (Opadry 03B82927 giallo)

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Macrogol

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio/PVC-PVdC

Dimensioni delle confezioni: 10 compresse, 14 compresse, 28 compresse, 30 compresse, 50 compresse, 60 compresse, 84 compresse, 90 compresse, 98 compresse, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolare per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

041070018	“2,5 mg compresse rivestite con film”	10 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070020	“2,5 mg compresse rivestite con film”	14 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070032	“2,5 mg compresse rivestite con film”	28 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070044	“2,5 mg compresse rivestite con film”	30 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070057	“2,5 mg compresse rivestite con film”	50 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070069	“2,5 mg compresse rivestite con film”	60 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070071	“2,5 mg compresse rivestite con film”	84 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070083	“2,5 mg compresse rivestite con film”	90 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070095	“2,5 mg compresse rivestite con film”	98 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		
041070107	“2,5 mg compresse rivestite con film”	100 compresse in blister
AL/PVC/PVDC		

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 13 Agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2020

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEXABREST 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di exemestane.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 90,40 mg di mannitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con la dicitura "E25" impressa su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MEXABREST è indicato per il trattamento adiuvante di donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario precoce invasivo (*early breast cancer*, EBC) positivo ai recettori per gli estrogeni, dopo 2 – 3 anni di terapia adiuvante iniziale con tamoxifene.

MEXABREST è indicato per il trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato nelle donne in post-menopausa naturale o indotta, la cui malattia è progredita dopo la terapia antiestrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con negatività ai recettori per gli estrogeni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di MEXABREST è di una compressa da 25 mg una volta al giorno, preferibilmente dopo i pasti.

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario precoce, il trattamento con MEXABREST deve essere proseguito fino al termine di cinque anni di terapia ormonale adiuvante sequenziale combinata (tamoxifene seguito da exemestane), ma deve essere interrotto prima di questo termine in caso di recidiva tumorale.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato, il trattamento con MEXABREST deve essere proseguito fino alla manifestazione della progressione tumorale.

Per i pazienti con insufficienza epatica o renale non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini non è raccomandato

4.3 Controindicazioni

MEXABREST compresse è controindicato nelle pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, nelle donne in premenopausa e in quelle gravide o in allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

MEXABREST non deve essere somministrato a donne con stato endocrino pre-menopausale. Per questo motivo, se clinicamente appropriato, si deve accertare lo stato post-menopausale mediante esame dei livelli di LH, FSH ed estradiolo.

MEXABREST deve essere usato con attenzione nelle pazienti affette da compromissione epatica o renale.

MEXABREST è un antiestrogeno potente, e in seguito alla sua somministrazione sono state osservate una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e un aumento dell'incidenza di fratture (vedere paragrafo 5.1). All'inizio del trattamento adiuvante con MEXABREST, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad una valutazione dello stato di salute minerale ossea all'inizio del trattamento secondo le attuali linee guida e pratiche cliniche. Le pazienti con malattia in stadio avanzato devono essere sottoposte a valutazione della loro densità minerale ossea caso per caso. Sebbene non siano disponibili dati adeguati che mostrino gli effetti della terapia contro la riduzione della densità minerale ossea causata da MEXABREST, le pazienti trattate con MEXABREST devono essere sottoposte a monitoraggio accurato e il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati nelle pazienti a rischio.

Si deve considerare la valutazione di routine dei livelli di 25-idrossi vitamina D prima di iniziare il trattamento con inibitori dell'aromatasi a causa della elevata prevalenza di grave carenza in donne con carcinoma mammario precoce. Le donne con carenza di vitamina D devono assumere un supplemento di vitamina D.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le evidenze *in vitro* hanno dimostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4 e dalle aldo-cheto reductasi (vedere paragrafo 5.2) e non inibisce nessuno degli isoenzimi CYP principali. In uno studio clinico farmacocinetico, l'inibizione specifica del CYP 3A4 da parte del chetoconazolo non ha mostrato effetti significativi sulla farmacocinetica dell'exemestane.

In uno studio di interazione con rifampicina, potente induttore del CYP450, alla dose di 600 mg al giorno e una dose singola di exemestane di 25 mg, la AUC dell'exemestane è risultata inferiore del 54% e la C_{max} del 41%. Dal momento che non è stata valutata la rilevanza clinica di questa

interazione, la co-somministrazione di farmaci come la rifampicina, gli anticonvulsivanti (per es. fenitoina e carbamazepina) e i fitofarmaci contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), che notoriamente inducono il CYP3A4, può ridurre l'efficacia di MEXABREST.

MEXABREST deve essere usato con cautela in caso di concomitante somministrazione di farmaci metabolizzati dal CYP3A4 e con stretto margine terapeutico. Non vi sono esperienze cliniche sull'uso concomitante di MEXABREST con altri medicinali antitumorali.

MEXABREST non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti estrogeno, dal momento che questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte ad MEXABREST. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MEXABREST è quindi controindicato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'exemestane venga escreto nel latte materno. MEXABREST non deve essere somministrato alle donne che allattano al seno.

Donne in perimenopausa o in età fertile

Il medico deve informare sulla necessità di una contraccezione adeguata in caso di donne che possono iniziare una gravidanza, comprese le donne in peri-menopausa o che sono da poco in post-menopausa, fino a quando non si sia stabilizzato definitivamente il loro stato post-menopausale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

In seguito all'uso del farmaco sono stati osservati torpore, sonnolenza, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere avvertite che qualora manifestassero tali sintomi, potrebbero accusare una riduzione delle capacità mentali necessarie all'utilizzo di macchinari o alla guida di veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

MEXABREST è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con MEXABREST in dosi standard di 25 mg/die, e gli effetti indesiderati sono stati di solito lievi o moderati.

Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 7,4% nelle pazienti con carcinoma mammario precoce che avevano ricevuto un trattamento adiuvante con MEXABREST dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state le vampate di calore (22%), l'artralgia (18%) e l'affaticamento (16%).

Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 2,8% nella popolazione complessiva di pazienti affette da carcinoma mammario avanzato. Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state le vampate di calore (14%) e la nausea (12%).

La maggior parte delle reazioni avverse può essere attribuita alle conseguenze farmacologiche normali della deprivazione estrogenica (per es. vampate di calore).

Le reazioni avverse riportate durante studi clinici e l'esperienza post-marketing sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Leucopenia ^(**)
Comune	Trombocitopenia ^(**)
Non nota	Diminuzione della conta linfocitaria ^(**)
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune	Depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea, capogiri
Comune	Sindrome del tunnel carpale, parestesia
Raro	Sonnolenza
Patologie vascolari	
Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, nausea
Comune	Vomito, diarrea, costipazione, dispepsia
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento degli enzimi epatici ^(†) , aumento della bilirubina ematica ^(†) , aumento della fosfatasi alcalina ematica ^(†)
Raro	Epatite ^(†) , epatite colestatica ^(†)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Aumento della sudorazione
Comune	Alopecia, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Raro	Postulosi esantematosa generalizzata acuta ^(†)
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore articolare e muscoloscheletrico ^(*)
Comune	Osteoporosi, fratture
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Dolore, affaticamento
Comune	Edema periferico, astenia

(*) Comprende: artralgia e, meno di frequente, dolore alle estremità, osteoartrosi, mal di schiena, artrite, mialgia e rigidità articolare

(**) Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata sono state riportate raramente trombocitopenia e leucopenia. In circa il 20% delle pazienti che ricevono MEXABREST, soprattutto nelle pazienti con preesistente linfocitopenia, è stata osservata una occasionale diminuzione dei linfociti; tuttavia i valori medi dei linfociti in queste pazienti non si modificano in maniera significativa nel tempo e non si è osservato un corrispondente aumento delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati in studi su pazienti trattate per il carcinoma mammario precoce.

(†) Frequenza calcolata secondo la regola del 3/X

Nella tabella sottostante è riportata la frequenza di eventi avversi e malattie prespecificati nello studio Intergroup Exemestane Study (IES) sul carcinoma mammario precoce, indipendentemente dalla causalità, segnalati in pazienti in trattamento con la terapia in studio e fino a 30 giorni dopo la sua cessazione.

Eventi avversi e malattie	Exemestane (N = 2249)	Tamoxifene (N = 2279)
Vampate di calore	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Affaticamento	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalea	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insonnia	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Sudorazione profusa	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Eventi ginecologici	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Capogiri	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporosi	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Emorragia vaginale	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Altro cancro primitivo	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi della vista	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Frattura da osteoporosi	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto miocardico	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Nello studio IES, la frequenza degli eventi cardiaci ischemici nei bracci di trattamento con exemestane e tamoxifene è stata rispettivamente del 4,5% e del 4,2%. Non è stata osservata alcuna differenza significativa per nessun singolo evento cardiovascolare, compresa l'ipertensione (9,9% verso 8,4%), infarto del miocardio (0,6% verso 0,2%) e insufficienza cardiaca (1,1% verso 0,7%).

Nello studio IES, l'exemestane è stato associato a una più elevata incidenza di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene (3,7% vs. 2,1%).

In un altro studio separato, in doppio cieco e randomizzato, su donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario precoce a basso rischio trattato con exemestane (N=73) o placebo (N=73) per 24 mesi, l'exemestane è stato associato a una riduzione media del 7-9% del colesterolo HDL rispetto a un aumento dell'1% nel gruppo placebo. È stata osservata anche una riduzione del 5-6%

dell'apolipoproteina A1 nel gruppo trattato con exemestane verso lo 0-2% del placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici analizzati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteina α) è stato molto simile nei due gruppi di trattamento. La significatività clinica di questi risultati non è chiara.

Nello studio IES, sono state rilevate ulcere gastriche con una frequenza più elevata nel braccio trattato con exemestane che in quello trattato con tamoxifene (0,7% verso <0,1%). La maggior parte delle pazienti in terapia con exemestane affette da ulcere gastriche ha ricevuto o aveva ricevuto in precedenza un trattamento concomitante con antinfiammatori non steroidei.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati condotti studi clinici con somministrazione di dosi singole di MEXABREST fino a 800 mg a donne sane volontarie e fino a 600 mg al giorno a donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario avanzato e questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è nota la dose singola di MEXABREST che potrebbe determinare sintomi potenzialmente letali. Nel ratto e nel cane è stata osservata letalità dopo singole dosi orali equivalenti rispettivamente a 2000 e 4000 volte la dose raccomandata nell'uomo in termini di mg/m². Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali e l'osservazione attenta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore steroideo dell'aromatasi, farmaco antineoplastico.
ATC: L02BG06

Meccanismo d'azione

MEXABREST è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, strutturalmente correlato all'androstenedione (il substrato naturale dell'aromatasi). Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni hanno origine principalmente dalla conversione degli androgeni in estrogeni ad opera dell'aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica mediante inibizione dell'aromatasi costituisce un trattamento efficace e selettivo per il carcinoma mammario ormone-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, MEXABREST per via orale ha ridotto significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeno a partire dalla dose di 5 mg, raggiungendo una soppressione massima (>90%) con dosi di 10-25 mg. Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario trattate con una dose di 25 mg al giorno, l'intera attività aromatasica corporea è stata ridotta del 98%.

MEXABREST non possiede alcuna attività progestinica o estrogenica. Soprattutto a dosi elevate è stata osservata una lieve attività androgenica, probabilmente dovuta al 17-idroderivato. Nel corso di studi condotti con dosi giornaliere multiple, MEXABREST non ha dimostrato effetti rilevabili sulla

biosintesi surrenalica di cortisolo o aldosterone, misurata prima e dopo lo stimolo con ACTH, dimostrando così la sua selettività per quanto riguarda gli altri enzimi coinvolti nella sintesi degli steroidi.

Pertanto, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi o mineralcorticoidi non è necessaria. Un leggero aumento non dose-dipendente nei livelli sierici di LH e FSH è stato osservato anche a basse dosi: tuttavia, questo effetto è atteso, vista la classe farmacologica d'appartenenza, ed è probabilmente il risultato di un feedback a livello ipofisario dovuto alla riduzione dei livelli di estrogeni, che stimolano la secrezione ipofisaria di gonadotropine anche nelle donne in post-menopausa.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario precoce

In uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco (IES), condotto su 4724 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario primitivo positivo ai recettori per gli estrogeni o con stato recettoriale non noto, le pazienti libere da malattia dopo una terapia adiuvante con tamoxifene di 2 o 3 anni sono state randomizzate al trattamento con MEXABREST (25 mg/die) o tamoxifene (20 o 30 mg/die) per un periodo di 3 o 2 anni, in modo da arrivare a un totale di 5 anni di terapia ormonale.

IES - follow-up mediano a 52 mesi

Dopo una terapia della durata mediana di circa 30 mesi e un follow-up mediano di circa 52 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato a un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza senza malattia (DFS) rispetto alla continuazione della terapia con tamoxifene. L'analisi ha dimostrato che nel periodo di studio sottoposto a osservazione, MEXABREST ha ridotto del 24% il rischio di recidiva di carcinoma mammario rispetto al tamoxifene (hazard ratio: 0,76; p=0,00015). Sembra che l'effetto benefico dell'exemestane rispetto al tamoxifene per quanto riguarda la DFS non dipenda dallo stato linfonodale o dalla precedente chemioterapia.

MEXABREST ha ridotto significativamente anche il rischio di carcinoma mammario controlaterale (hazard ratio: 0,57, p=0,04158).

Nell'intera popolazione di studio è stato osservato per l'exemestane un miglioramento tendenziale della sopravvivenza complessiva (222 morti) rispetto al tamoxifene (262 morti), con una hazard ratio di 0,85 (test log-rank: p = 0,07362), che rappresenta una riduzione del 15% del rischio di morte in favore dell'exemestane. Rispetto al tamoxifene, è stata osservata per l'exemestane una riduzione statisticamente significativa del 23% del rischio di morte (hazard ratio per la sopravvivenza complessiva di 0,77; test del chi quadrato di Wald: p = 0,0069) dopo correzione per i fattori prognostici prespecificati (cioè stato ER, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di HRT e uso di bifosfonati).

Risultati principali di efficacia a 52 mesi in tutte le pazienti (popolazione intention to treat) e nelle pazienti con recettori estrogenici positivi.

Endpoint	Exemestane	Tamoxifene	Hazard Ratio (IC 95%)	Valore p*
Popolazione	Eventi/N (%)	Eventi/N (%)		
Sopravvivenza libera da malattia^a				
Tutte le pazienti	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pazienti ER+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030

Carcinoma mammario controlaterale				
Tutte le pazienti	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Pazienti ER+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Sopravvivenza libera da carcinoma mammario^b				
Tutte le pazienti	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pazienti ER+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Sopravvivenza libera da metastasi^c				
Tutte le pazienti	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pazienti ER+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Sopravvivenza complessiva^d				
Tutte le pazienti	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pazienti ER+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

*Test log-rank; pazienti ER+ = pazienti con positività ai recettori per gli estrogeni.

^aLa sopravvivenza libera da malattia è definita come la prima manifestazione di recidiva locale o metastasi, carcinoma mammario controlaterale o morte per qualsiasi causa.

^bLa sopravvivenza libera da carcinoma mammario è definita come la prima manifestazione di recidiva locale o metastasi, carcinoma mammario controlaterale o morte per carcinoma mammario.

^cLa sopravvivenza libera da metastasi è definita come la prima manifestazione di morte per metastasi o per carcinoma mammario.

^dLa sopravvivenza complessiva è definita come l'insorgenza di morte per qualsiasi causa.

Nell'analisi aggiuntiva per il sottogruppo di pazienti con stato dei recettori per gli **estrogeni** positivo o sconosciuto, l'hazard ratio non corretta per la sopravvivenza complessiva è stata pari a 0,83 (test log-rank: p = 0,04250), che rappresenta una riduzione del rischio di morte del 17% significativa dal punto di vista clinico e statistico.

I risultati di un sottostudio dello IES hanno dimostrato che le donne trattate con MEXABREST dopo 2 o 3 anni di terapia con tamoxifene hanno manifestato una riduzione moderata della densità minerale ossea. Nello studio complessivo, l'incidenza di fratture correlate al trattamento valutata nel corso di un periodo di trattamento di 30 mesi è stata più elevata nelle pazienti trattate con MEXABREST che in quelle trattate con tamoxifene (rispettivamente 4,5% e 3,3%, p=0,038).

I risultati di un sottostudio sull'endometrio dello IES indicano che dopo 2 anni di trattamento è stata osservata una riduzione mediana del 33% dello spessore endometriale nelle pazienti trattate con MEXABREST rispetto all'assenza di variazioni osservata nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento endometriale riportato all'inizio del trattamento in studio è regredito fino ad una situazione normale (< 5 mm) per il 54% delle pazienti trattate con MEXABREST.

IES - follow-up mediano a 87 mesi

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi ed un follow-up mediano di circa 87 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene. I risultati hanno mostrato che, nel periodo di studio osservato, MEXABREST ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 16% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,84; p = 0,002).

Nel complesso, l'effetto benefico di exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla DFS è risultato evidente indipendentemente dallo stato linfonodale o da una precedente chemioterapia o

terapia ormonale. La significatività statistica non è stata mantenuta in alcuni sottogruppi con campioni di piccole dimensioni. Questi hanno mostrato la tendenza a favore di exemestane in pazienti con più di 9 linfonodi positivi, o con precedente chemioterapia CMF. Nei pazienti con stato linfonodale non noto, con un altro tipo di chemioterapia precedente, così come con una condizione non nota/assente relativa alla terapia ormonale precedente, è stata osservata una tendenza non statisticamente significativa a favore di tamoxifene.

Inoltre, l'uso di exemestane ha anche prolungato significativamente la sopravvivenza libera da carcinoma mammario (hazard ratio 0,82, $p = 0,00263$) e la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (hazard ratio 0,85, $p = 0,02425$).

MEXABREST ha anche ridotto il rischio di carcinoma mammario controlaterale, anche se l'effetto non risultava più statisticamente significativo in questo periodo di studio osservato (hazard ratio 0,74, $p = 0,12983$). Nell'intera popolazione dello studio è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per exemestane (373 decessi) rispetto a tamoxifene (420 decessi) con un hazard ratio pari a 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), che rappresenta una riduzione dell'11% del rischio di decesso in favore di exemestane. Quando corretto per i fattori prognostici predeterminati (come ER status, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di terapia ormonale sostitutiva e di bifosfonati), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 18% del rischio di decesso (hazard ratio per la sopravvivenza globale pari a 0,82; Wald chi square test: $p = 0,0082$) per exemestane rispetto a tamoxifene nell'intera popolazione dello studio.

Nell'ulteriore analisi del sottogruppo di pazienti con recettori estrogenici positivi o non noti, l'hazard ratio per la sopravvivenza globale non aggiustato era pari a 0,86 (log rank test: $p = 0,04262$), che rappresenta una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 14% del rischio di decesso.

I risultati di un sottostudio sull'osso, indicano che il trattamento con exemestane per 2-3 anni dopo 3-2 anni di trattamento con tamoxifene aumentava la perdita di massa ossea durante il trattamento (variazione % media della densità minerale ossea (BMD) dal basale a 36 mesi: -3,37 [colonna], -2,96 [anca] per exemestane e -1,29 [colonna vertebrale], -2,02 [anca], per tamoxifene). Tuttavia, entro la conclusione dei 24 mesi del periodo post-trattamento, vi erano differenze minime nel cambiamento della BMD rispetto al valore basale in entrambi i gruppi di trattamento, presentando il braccio con tamoxifene riduzioni finali della BMD leggermente maggiori in tutti i siti (variazione % media rispetto al valore basale per BMD a 24 mesi dopo il trattamento -2,17 [colonna], -3,06 [anca] per exemestane e -3,44 [colonna], -4,15 [anca] per tamoxifene).

Le fratture totali riportate durante il trattamento e durante il follow-up sono state significativamente più numerose nel gruppo con exemestane rispetto a quello con tamoxifene (169 [7,3%] vs 122 [5,2%]; $p=0,004$), ma non sono state notate differenze nel numero di fratture osteoporotiche.

IES 119 mesi di follow-up finale

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi e un follow-up mediano di circa 119 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene era associato a un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della DFS rispetto alla continuazione della terapia con tamoxifene. L'analisi ha mostrato che durante il periodo di studio osservato l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva del cancro al seno del 14% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,86, $p = 0,00393$). L'effetto benefico di exemestane versus tamoxifene rispetto alla DFS era evidente, indipendentemente dallo stato linfonodale o dalla precedente chemioterapia.

Exemestane ha anche significativamente prolungato la sopravvivenza libera da cancro del seno (hazard ratio 0,83, $p < 0,00152$) e sopravvivenza libera da recidiva (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Exemestane ha anche ridotto il rischio di cancro al seno controlaterale; tuttavia, l'effetto non era più statisticamente significativo (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

Nell'intera popolazione dello studio, la sopravvivenza complessiva non era statisticamente differente tra i due gruppi, con 467 decessi (19,9%) nel gruppo exemestane e 510 decessi (21,5%) nel gruppo tamoxifene (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$, non aggiustato per test multipli). Per il sottogruppo di pazienti con stato positivo o sconosciuto del recettore degli estrogeni, il rapporto di rischio generale di sopravvivenza non aggiustato era di 0,89 (test log-rank: $p = 0,07881$) nel gruppo exemestane in relazione al gruppo tamoxifene.

Nell'intera popolazione dello studio è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 14% del rischio di morte (hazard ratio per OS 0,86; test del Wald chi quadrato: $p = 0,0257$) per exemestane rispetto al tamoxifene in caso di aggiustamento per i fattori prognostici pre-specificati (cioè, stato di ER, stato nodale, precedente chemioterapia, uso della terapia ormonale sostitutiva e uso di bifosfonati).

Nei pazienti trattati con exemestane è stata osservata una minore incidenza di altri tumori primari (non mammari) rispetto ai pazienti trattati con solo tamoxifene (9,9% vs 12,4%).

Nello studio principale, che ha avuto un follow-up mediano in tutti i partecipanti di 119 mesi (0-163,94) e durata mediana del trattamento con exemestane di 30 mesi (0-40,41), l'incidenza delle fratture ossee è stata riportata su 169 (7,3%) pazienti nel gruppo exemestane rispetto a 122 (5,2%) pazienti nel gruppo tamoxifene ($p = 0,004$).

Risultati di efficacia da IES nelle Donne in Postmenopausa con Carcinoma Mammario in Stadio Precoce (ITT)				
	N. di Eventi		Hazard Ratio	
	Exemestane	Tamoxifene	Hazard Ratio	Valore p
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 34,5 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Cancro al seno controlaterale	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Sopravvivenza senza recidiva ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Sopravvivenza globale ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 52 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Sopravvivenza libera da cancro al	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041

seno ^b				
Cancro al seno controlaterale	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Sopravvivenza senza recidivac	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Sopravvivenza globale ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 87 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Cancro al seno controlaterale	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Sopravvivenza senza recidivac	353	409	0,85 ((95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Sopravvivenza globale ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 119 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Cancro al seno controlaterale	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Sopravvivenza senza recidivac	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Sopravvivenza globale ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = intervallo di confidenza; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.

a. La sopravvivenza libera da malattia è definita come la prima occorrenza di recidiva locale o distante, cancro al seno controlaterale o morte per qualsiasi causa.

b. La sopravvivenza libera da cancro al seno è definita come la prima occorrenza di recidiva locale o distante, cancro al seno controlaterale o morte per cancro al seno.

c. La sopravvivenza libera da recidiva è definita come la prima occorrenza di recidiva a distanza o morte per cancro al seno.

d. La sopravvivenza globale è definita come il verificarsi di morte per qualsiasi causa.

Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato

In uno studio clinico randomizzato controllato con revisione paritaria, è stato dimostrato che MEXABREST alla dose quotidiana di 25 mg ha ottenuto un prolungamento statisticamente significativo di sopravvivenza, tempo alla progressione (TTP) e tempo al fallimento della terapia (TTF), rispetto a un trattamento ormonale standard con megestrolo acetato, in pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario in stadio avanzato che avevano presentato progressione dopo o durante il trattamento con tamoxifene, sia come terapia adiuvante sia come trattamento di prima linea della malattia in stadio avanzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di MEXABREST compresse, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione di dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è alta. La biodisponibilità assoluta nell'uomo è sconosciuta, nonostante si pensi che venga limitata da un elevato effetto di primo passaggio epatico. Un effetto simile ha prodotto nel ratto e nel cane una biodisponibilità assoluta del 5%. Dopo una dose singola di 25 mg si raggiungono livelli plasmatici massimi di 18 ng/ml dopo 2 ore. La concomitante assunzione di alimenti aumenta la biodisponibilità del 40%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è di circa 20 000 l. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di eliminazione è di 24 h. Il legame alle proteine plasmatiche è del 90% e non dipende dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti.

L'exemestane non si accumula in modo inaspettato dopo somministrazione ripetuta.

Eliminazione

L'exemestane è metabolizzato mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 ad opera dell'isoenzima CYP3A4 e/o tramite riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreduktasi, seguita da coniugazione. La clearance dell'exemestane, non corretta per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/ora.

I metaboliti sono inattivi o meno attivi del farmaco originario nell'inibire l'aromatasi.

La quantità di farmaco immodificato escreto con le urine è l'1% della dose. Nelle feci e nelle urine, sono stati eliminati in una settimana quantitativi uguali (40%) di exemestane radiomarcato con ¹⁴C.

Popolazioni particolari di pazienti

Età

Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra esposizione sistemica a MEXABREST ed età delle pazienti.

Danno renale

In pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata 2 volte superiore a quella riscontrata nelle volontarie sane.

In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Compromissione epatica

In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, l'esposizione all'exemestane è 2-3 volte più elevata rispetto a quella riscontrata nelle volontarie sane. In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia: gli effetti osservati negli studi di tossicità cronica nel ratto e nel cane, come per esempio quelli sugli organi della riproduzione e sugli organi accessori, sono in genere attribuibili all'attività farmacologica dell'exemestane. Altri effetti tossicologici (su fegato, reni o sistema nervoso centrale) sono stati osservati solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Mutagenicità: l'exemestane non è stato genotossico nei batteri (test di Ames), nelle cellule V79 di criceti cinesi, negli epatociti di ratto e nel test nel micronucleo nel topo. Nonostante l'exemestane abbia mostrato un effetto clastogeno nei linfociti in vitro, esso non è stato clastogeno in due studi in vivo.

Tossicità riproduttiva: l'exemestane è risultato embriotossico nel ratto e nel coniglio a livelli di esposizione sistemica simili a quelli ottenuti nell'uomo alla dose di 25 mg/die. Non c'è stata evidenza di teratogenicità.

Cancerogenicità: in uno studio di cancerogenicità di due anni in ratti femmine non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi, lo studio è stato terminato la settimana 92 a causa di morte precoce dovuta a nefropatia. In uno studio di cancerogenicità di due anni nel topo, è stato osservato un aumento dell'incidenza di neoplasmi epatici in entrambi i sessi in seguito a somministrazione di dosi medie ed elevate (150 e 450 mg/kg/die). Si ritiene che l'effetto sia correlato all'induzione di enzimi microsomiali epatici, un effetto osservato nel topo ma non negli studi clinici. Nei topi maschi è stato osservato anche un aumento dell'incidenza di adenomi tubulari renali in seguito alla somministrazione della dose elevata (450 mg/kg/die). Questa variazione è considerata specifica di specie e sesso e si è manifestata a dosi che corrispondono a un'esposizione 63 volte più elevata di quella prodotta nell'uomo alla dose terapeutica. Nessuno di questi effetti osservati viene considerato clinicamente rilevante per il trattamento di pazienti con exemestane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Amido di sodio glicolato (tipo A)
Ipromellosa E5
Polisorbato 80
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 6cp (E464)
Macrogol 400
Titanio biossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MEXABREST 25 mg compresse è confezionato in blister bianchi opachi di PVC/PVdC-alluminio.

Confezioni:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 e 120 compresse in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

“25 mg compresse rivestite con film”, 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900019

“25 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900021

“25 mg compresse rivestite con film”, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900033

“25 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900045

“25 mg compresse rivestite con film”, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900058

“25 mg compresse rivestite con film”, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900060

“25 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900072

“25 mg compresse rivestite con film”, 120 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900084

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

Data di prima autorizzazione: 7 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2020

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANTABREST 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 95,250 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco-biancastro, rotonde, biconvesse, con "AHI" impresso su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ANTABREST è indicato nel:

- Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori per gli estrogeni negativi a meno che non abbiano precedentemente avuto una risposta clinica positiva al tamoxifene.
- Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa.

Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, che abbiano ricevuto 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio raccomandato di ANTABREST negli adulti compresi gli anziani è di una compressa da 1 mg una volta al giorno.

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma invasivo precoce della mammella con recettori ormonali positivi, la durata raccomandata del trattamento adiuvante endocrino è di 5 anni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Anastrozolo non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti a causa di insufficienti dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Danno renale

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nelle pazienti con danno renale grave, la somministrazione di ANTABREST deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con insufficienza epatica lieve. È consigliata cautela nelle pazienti con moderata o grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

ANTABREST deve essere assunto per via orale.

4.3 Controindicazioni

Anastrozolo è controindicato:

- Gravidanza o in donne che stiano allattando al seno.
- Pazienti con ipersensibilità nota all'anastrozolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

Anastrozolo non deve essere usato nelle donne in premenopausa. La menopausa dovrebbe essere definita biochimicamente (l'ormone luteinizzante [LH], l'ormone follicolo-stimolante [FSH], e/o livelli di estradiolo) in qualsiasi paziente in cui vi è dubbio sullo stato menopausale. Non ci sono dati per supportare l'uso di Anastrozolo con analoghi dei LHRH.

La co-somministrazione di tamoxifene o terapie a base di estrogeni con Anastrozolo deve essere evitata in quanto ciò potrebbe diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Effetto sulla densità minerale ossea

Poiché Anastrozolo riduce i livelli circolanti di estrogeni questo può causare una riduzione della densità minerale ossea, con un possibile conseguente rischio aumentato di frattura (vedere paragrafo 4.8).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi, devono avere la loro densità minerale ossea formalmente valutata all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati come appropriato e monitorati attentamente. L'uso di trattamenti specifici, ad es., bifosfonati, può arrestare l'ulteriore perdita minerale ossea causata da Anastrozolo nelle donne in postmenopausa e potrebbe essere considerato (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

Anastrozolo non è stato studiato in pazienti con carcinoma mammario con insufficienza epatica moderata o grave. L'esposizione ad anastrozolo può essere aumentata nei soggetti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di Anastrozolo nelle pazienti con insufficienza epatica moderata e grave deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento deve essere basato su una valutazione rischio-beneficio per la singola paziente.

Danno renale

Anastrozolo non è stato studiato in pazienti con carcinoma mammario con danno renale grave. L'esposizione ad anastrozolo non è aumentata nei soggetti con insufficienza renale grave (GRF <30 ml/min, vedere paragrafo 5.2), in pazienti con grave danno renale, la somministrazione di Anastrozolo deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Anastrozolo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Anastrozolo non deve essere usato in ragazzi con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Nello studio clinico pivotal, non è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza non è stata stabilita (vedi paragrafo 5.1). Dal momento che anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, anastrozolo non deve essere usato in ragazze con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Dati a lungo termine sulla sicurezza nei bambini e negli adolescenti non sono disponibili.

Ipersensibilità al lattosio

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In vitro Anastrozolo inibisce il citocromo P450, 1A2, 2C8/9 e 3A4. Studi clinici con antipirina e warfarin hanno mostrato che l'anastrozolo alla dose di 1 mg non inibisce significativamente il metabolismo di antipirina e di R-e S-warfarin indicando che la co-somministrazione di ANTABREST con altri medicinali è improbabile che risulti in una interazione clinicamente significativa mediata dal sistema enzimatico CYP.

Gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo non sono stati identificati. Cimetidina, un inibitore debole, non specifico dal sistema enzimatico CYP, non influisce sulle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo. L'effetto di inibitori potenti dal sistema enzimatico CYP non è noto.

Una revisione dei dati sulla sicurezza emersa da studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nelle pazienti trattate con Anastrozolo e contemporaneamente con altri medicinali comunemente prescritti. Non ci sono state interazioni clinicamente significative con i bifosfonati (vedere paragrafo 5.1).

Tamoxifene o terapie a base di estrogeni non devono essere somministrate in concomitanza con ANTABREST in quanto potrebbero diminuirne l'azione farmacologica (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di anastrozolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di anastrozolo è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non ci sono dati sull'uso di anastrozolo durante l'allattamento. L'uso di anastrozolo è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli effetti di Anastrozolo sulla fertilità umana non sono stati studiati. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Anastrozolo non ha o ha una influenza trascurabile sulla capacità delle pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, poiché con l'uso di Anastrozolo sono stati riferiti casi di astenia e di sonnolenza, se tali sintomi persistono, deve essere usata cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella mostra le reazioni avverse raccolte da studi clinici, studi di post-marketing o segnalazioni spontanee. Se non diversamente specificato, le seguenti categorie di frequenza sono state calcolate dal numero di eventi avversi riportati in un ampio studio di fase III condotto su 9.366 donne in postmenopausa con cancro della mammella operabile, trattate per cinque anni con un trattamento adiuvante (anastrozolo, tamoxifene, da solo o in combinazione - studio ATAC).

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC). Classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $<1/1.000$), e molto raro ($<1/10.000$). Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state: cefalea, vampate di calore, nausea, rash, artralgia, rigidità articolare, artrite e astenia.

Tabella 1 Reazioni avverse in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi ed organi

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia Ipercolesterolemia
	Non comune	Ipercalcemia (con o senza un aumento dell'ormone paratiroideo)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sonnolenza, sindrome del tunnel carpale* Disturbi sensoriali (tra cui parestesie, perdita ed alterazione del gusto)
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Depressione
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina, alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi
	Non comune	Aumento di gamma-GT bilirubina, Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Diradamento dei capelli (Alopecia), reazioni allergiche
	Non comune	Orticaria
	Raro	Eritema multiforme Reazioni anafilattoidi Vasculite cutanea (compresi alcuni casi di porpora di Henoch-Schönlein)**
	Molto raro	Sindrome di Steven-Johnson Angioedema
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e ossa	Molto comune	Artralgia/ rigidità articolare, artrite, osteoporosi
	Comune	Dolore alle ossa, dolore muscolare
	Non comune	Dito a scatto

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Secchezza vaginale, Sanguinamento vaginale***,
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia

* Eventi della sindrome del tunnel carpale sono stati riportati in pazienti in trattamento con ANTABREST nel corso degli studi clinici in numero maggiore rispetto a quelli in trattamento con tamoxifene. Tuttavia, la maggior parte di questi eventi si sono verificati in pazienti con fattori di rischio identificabili per lo sviluppo della condizione.

** Dal momento che la vasculite cutanea e la porpora di Henoch-Schönlein non sono state osservate nello studio ATAC, la categoria di frequenza di questi eventi può essere considerata come 'Raro' (da $\geq 1/10.000\%$ a 1.000) in base al valore peggiore del punto stimato.

*** Il sanguinamento vaginale è stato riportato frequentemente, soprattutto in pazienti con carcinoma mammario avanzato durante le prime settimane dopo il passaggio dalla esistente terapia ormonale al trattamento con Anastrozolo. Se il sanguinamento persiste, deve essere considerata un'ulteriore valutazione. La tabella sottostante presenta la frequenza degli eventi avversi pre-specificati nello studio ATAC, dopo un follow-up medio di 68 mesi, indipendentemente dalla causalità, riportati in pazienti sottoposti a terapia di prova e fino a 14 giorni dopo l'interruzione della terapia di prova.

Tabella 2 Eventi avversi precedentemente specificati nello studio ATAC

Effetti indesiderati	Anastrozolo (N=3.092)	Tamoxifene (N=3.094)
Vampate di calore	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolore/rigidità articolare	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Disturbi dell'umore	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Stanchezza/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nausea e vomito	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fratture	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fratture della colonna vertebrale, dell'anca o del polso/di Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fratture del polso/di Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fratture della colonna vertebrale	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fratture dell'anca	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratte	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Sanguinamento vaginale	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Malattia ischemica cardiovascolare	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto miocardico	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Disturbo coronarico	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischemia miocardica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Perdite vaginali	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Qualsiasi evento tromboembolico	87 (2,8%)	140 (4,5%)

venoso		
Eventi di trombosi venosa profonda, compresa embolia polmonare	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Eventi ischemici cerebrovascolari	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Carcinoma dell'endometrio	4 (0,2%)	13 (0,6%)

L'incidenza di fratture di 22 per 1.000 pazienti-anno e di 15 per 1.000 pazienti-anno è stata osservata per i gruppi Anastrozolo e Tamoxifene, rispettivamente, dopo un follow-up medio di 68 mesi. Il tasso di fratture osservato per Anastrozolo è simile al range riportato in pari età nella popolazione in postmenopausa. L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5% nelle pazienti trattate con Anastrozolo e del 7,3% nelle pazienti trattate con Tamoxifene.

Non è stato stabilito se i tassi di fratture e di osteoporosi visti nello studio ATAC nelle pazienti trattate con Anastrozolo riflettono un effetto protettivo del tamoxifene, un effetto specifico di Anastrozolo, o entrambi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili esperienze cliniche limitate sul sovradosaggio accidentale. Negli studi su animali, Anastrozolo ha dimostrato una bassa tossicità acuta. Gli studi clinici sono stati condotti utilizzando vari dosaggi di Anastrozolo, fino a 60 mg in dose singola nei volontari maschi sani e fino a 10 mg al giorno nelle donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella in stadio avanzato; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata stabilita la dose singola di Anastrozolo che provoca sintomi potenzialmente letali. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio ed il trattamento deve essere sintomatico.

Nel trattamento di un sovradosaggio, si consideri la possibilità che siano stati assunti più medicinali. Se la paziente è cosciente, si può indurre il vomito. Poiché Anastrozolo non si lega fortemente alle proteine plasmatiche, la dialisi può essere utile per l'eliminazione del medicinale. Sono indicate misure di supporto generali, compreso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed un'attenta osservazione della paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori enzimatici.

Codice ATC: L02B G03

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Anastrozolo è un inibitore non steroideo, potente ed altamente selettivo, dell'aromatasi. Nelle donne in postmenopausa, l'estradiolo viene prodotto soprattutto nei tessuti periferici a seguito della conversione dell'androstenedione in estrone per azione dell'enzima aromatasi. L'estrone viene successivamente convertito in estradiolo. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli circolanti di estradiolo produce un effetto benefico sulle donne affette da carcinoma della mammella. Nelle donne in postmenopausa, Anastrozolo alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80% utilizzando un test altamente sensibile.

Anastrozolo non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere di Anastrozolo fino a 10 mg non hanno avuto alcun effetto sulla secrezione di cortisolo o di aldosterone, misurati prima o dopo test di stimolazione con ormone adrenocorticotropo (ACTH) a dose standard. Pertanto, non si rende necessaria la somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi.

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma alla mammella avanzato

Terapia di prima linea nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella avanzato

Due studi clinici in doppio cieco, controllati di tipo analogo (Studio 1033IL/0030 e Studio 1033IL/0027) sono stati condotti per valutare l'efficacia di Anastrozolo rispetto al Tamoxifene come terapia di prima linea per i recettori ormonali positivi o recettori ormonali non noti nel carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico nelle donne in postmenopausa. Un totale di 1.021 pazienti sono state randomizzate per ricevere 1 mg di Anastrozolo una volta al giorno o 20 mg di tamoxifene una volta al giorno. Gli endpoint primari per entrambi gli studi erano il tempo della progressione del tumore, il tasso di risposta obiettiva del tumore, e la sicurezza.

Per gli endpoint primari, lo Studio 1033IL/0030 ha mostrato che Anastrozolo ha avuto un vantaggio statisticamente significativo rispetto al tamoxifene per il tempo della progressione del tumore (hazard ratio (HR) 1,42, intervallo di confidenza 95% (CI) [1,11, 1,82], il tempo mediano della progressione di 11,1 e 5,6 mesi per Anastrozolo e Tamoxifene, rispettivamente, $p = 0,006$; i tassi oggettivi di risposta del tumore erano simili per Anastrozolo e Tamoxifene. Lo Studio 1033IL/0027 ha mostrato che Anastrozolo e Tamoxifene hanno percentuali obiettive simili di risposta del tumore e del tempo della progressione del tumore. I risultati degli endpoint secondari erano a supporto dei risultati degli endpoint di efficacia primari. Ci sono stati troppo pochi decessi nei gruppi di trattamento di entrambi gli studi per trarre conclusioni sulle differenze di sopravvivenza globale.

Terapia di seconda linea nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato

Anastrozolo è stato sperimentato in due studi clinici controllati (Studio 0004 e Studio 0005) in donne in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato che ha avuto progressione della malattia dopo terapia con tamoxifene sia per tumore mammario in

fase avanzata che precoce. Un totale di 764 pazienti sono state randomizzate per ricevere una dose singola giornaliera di 1 mg o di 10 mg di Anastrozolo o di 40 mg di megestrolo acetato quattro volte al giorno. Il tempo della progressione e i tassi di risposta obiettiva sono stati i parametri di efficacia primari. Sono stati calcolati anche il tasso di stabilità prolungata di malattia (oltre le 24 settimane), il tasso di progressione e la sopravvivenza. In entrambi gli studi non sono emerse differenze significative tra i bracci di trattamento rispetto a uno qualsiasi dei parametri di efficacia.

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo precoce per pazienti recettore ormonale-positivo

In un ampio studio di fase III condotto in 9.366 donne in postmenopausa con carcinoma mammario operabile trattate per 5 anni (vedi sotto), Anastrozolo ha dimostrato di essere statisticamente superiore al tamoxifene nella sopravvivenza libera da malattia. Un beneficio maggiore è stato osservato per la sopravvivenza libera da malattia a favore di Anastrozolo rispetto al Tamoxifene per la popolazione definita prospetticamente recettore ormonale positiva.

Tabella 3 Sintesi degli endpoint dello Studio ATAC: analisi al completamento di 5 anni di terapia

Endpoint di efficacia	Numero di eventi (frequenza)			
	Popolazione <i>Intention-To-Treat</i>		Tumore con recettori ormonali positivi	
	Anastrozolo (N=3.125)	Tamoxifene (N=3.116)	Anastrozolo (N=2.618)	Tamoxifene (N=2.598)
Sopravvivenza libera da malattia^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,87		0,83	
IC bilaterale al 95%	0,78-0,97		0,73-0,94	
Valore di p	0,0127		0,0049	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,94		0,93	
IC bilaterale al 95%	0,83-1,06		0,80-1,07	
Valore di p	0,2850		0,2838	
Tempo ad ogni recidiva^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,79		0,74	
IC bilaterale al 95%	0,70-0,90		0,64-0,87	
Valore di p	0,0005		0,0002	
Tempo alla recidiva a distanza^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,86		0,84	
IC bilaterale al 95%	0,74-0,99		0,70-1,00	
Valore di p	0,0427		0,0559	
Carcinoma primario della mammella controlaterale	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)

<i>Odds ratio</i>	0,59		0,47	
IC bilaterale al 95%	0,39-0,89		0,30-0,76	
Valore di p	0,0131		0,0018	
Sopravvivenza complessiva^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
<i>Hazard ratio</i>	0,97		0,97	
IC bilaterale al 95%	0,85-1,12		0,83-1,14	
Valore di p	0,7142		0,7339	

^a La sopravvivenza libera da malattia comprende tutti gli eventi di recidiva ed è definita come la prima comparsa di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa).

^b La sopravvivenza libera da malattia a distanza è definita come la prima comparsa di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa).

^c Il tempo alla recidiva è definito come la prima comparsa di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

^d Il tempo alla recidiva a distanza è definito come la prima comparsa di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

^e Numero (%) di pazienti decedute.

La combinazione di tamoxifene e Anastrozolo non ha dimostrato alcun beneficio di efficacia rispetto a tamoxifene in tutte le pazienti comprese quelle recettore ormonale positive. Questo braccio di trattamento è stato interrotto dallo studio.

Con un follow-up aggiornato a una media di 10 anni, il confronto a lungo termine degli effetti del trattamento con Anastrozolo rispetto al Tamoxifene ha dimostrato di essere coerente con le analisi precedenti.

Trattamento adiuvante degli stati precoci del carcinoma della mammella invasivo nelle pazienti recettore ormonale positive in trattamento adiuvante con tamoxifene

In uno studio di Fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group - ABCSG 8) condotto su 2.579 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce e con recettori ormonali positivi, che erano state sottoposte a chirurgia con o senza radioterapia e senza chemioterapia (vedi sotto), il passaggio al trattamento con Anastrozolo dopo due anni di trattamento adiuvante con tamoxifene è risultato statisticamente superiore rispetto alla continuazione del trattamento con tamoxifene in termini di sopravvivenza libera da malattia, dopo un *follow-up* mediano di 24 mesi.

Tabella 4 Sintesi degli *endpoint* e dei risultati dello Studio ABCSG 8

<i>Endpoint</i> di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	Anastrozolo (N=1.297)	Tamoxifene (N= 1.282)
Sopravvivenza libera da malattia	65 (5,0)	93 (7,3)

<i>Hazard ratio</i>	0,67	
IC bilaterale al 95%	0,49-0,92	
Valore di p	0,014	
Tempo alla recidiva	36 (2,8)	66 (5,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,53	
IC bilaterale al 95%	0,35-0,79	
Valore di p	0,002	
Tempo alla recidiva locale o a distanza	29 (2,2)	51 (4,0)
<i>Hazard ratio</i>	0,55	
IC bilaterale al 95%	0,35-0,87	
Valore di p	0,011	
Tempo alla recidiva a distanza	22 (1,7)	41 (3,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,52	
IC bilaterale al 95%	0,31-0,88	
Valore di p	0,015	
Nuovo carcinoma della mammella controlaterale	7 (0,5)	15 (1,2)
<i>Odds ratio</i>	0,46	
IC bilaterale al 95%	0,19-1,13	
Valore di p	0,090	
Sopravvivenza complessiva	43 (3,3)	45 (3,5)
<i>Hazard ratio</i>	0,96	
IC bilaterale al 95%	0,63-1,46	
Valore di p	0,840	

Questi risultati sono supportati da altri due studi simili (GABG/ARNO 95 ed ITA), in uno dei quali le pazienti erano state sottoposte a chirurgia e chemioterapia, e da un'analisi combinata degli Studi ABCSG 8 e GABG/ARNO 95.

Il profilo di sicurezza dell'anastrozolo in questi 3 studi è risultato in linea con il profilo di sicurezza precedentemente riscontrato nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce e con recettori ormonali positivi.

Densità Minerale Ossea (BMD)

Nello studio di fase III/IV (Studio dell'anastrozolo con il bisfosfonato risedronato [SABRE]), 234 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce con recettori ormonali positivi, incluse per il trattamento con Anastrozolo 1 mg/die, sono state stratificate in gruppi di rischio basso, moderato ed alto in base al loro rischio esistente di frattura da fragilità. Il parametro primario di efficacia è stato l'analisi della densità della massa ossea della spina lombare utilizzando una scansione DEXA. Tutte le pazienti hanno ricevuto il trattamento con vitamina D e calcio. Le pazienti nel gruppo a basso rischio hanno ricevuto Anastrozolo da solo (N=42), quelle nel gruppo a rischio moderato sono state randomizzate ad Anastrozolo+risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=77) o Anastrozolo+placebo (N=77) e quelle nel gruppo ad alto rischio hanno ricevuto Anastrozolo+risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=38). L'endpoint primario è stato la determinazione delle variazioni della densità della massa ossea spinale al basale a 12 mesi.

L'analisi principale a 12 mesi ha evidenziato che le pazienti con rischio di frattura da fragilità preesistente da moderato ad alto non mostravano nessuna diminuzione nella loro densità di massa ossea (valutata mediante densità minerale ossea della spina lombare usando una scansione DEXA) quando venivano trattate utilizzando Anastrozolo 1 mg/die in combinazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana. Inoltre, una diminuzione nella Densità Minerale Ossea (BMD) non statisticamente significativa è stata osservata nel gruppo a basso rischio trattato con Anastrozolo 1 mg/die da solo. Queste scoperte si sono riflesse nella variabile di efficacia secondaria di cambiamento nella Densità Minerale Ossea (BMD) totale dell'anca al basale a 12 mesi.

Questo studio ha dimostrato che l'uso dei bisfosfonati potrebbe essere preso in considerazione nella gestione di una possibile perdita minerale ossea nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce per le quali è stato programmato il trattamento con Anastrozolo.

Pazienti pediatrici

Anastrozolo non è indicato per l'uso nei bambini e adolescenti. L'efficacia non è stata stabilita nella popolazione pediatrica studiata (vedere sotto). Il numero dei bambini trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza. Non sono disponibili dati sui potenziali effetti a lungo termine del trattamento con anastrozolo nei bambini e adolescenti (vedere anche paragrafo 5.3).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha accordato l'esonero all'obbligo del deposito dei risultati degli studi con anastrozolo in uno o più sottogruppi di popolazioni pediatriche con bassa statura a causa di una deficienza dell'ormone della crescita (GHD), testotossicosi, ginecomastia e sindrome di McCune-Albright (vedere paragrafo 4.2).

Bassa statura dovuta a deficienza dell'ormone della crescita

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico sono stati valutati 52 ragazzi in età puberale (di età compresa tra 11-16 anni) con GHD trattati da 12 a 36 mesi con anastrozolo 1 mg/die o placebo in combinazione con l'ormone della crescita. Solo 14 soggetti in trattamento con anastrozolo hanno completato i 36 mesi.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata con il placebo per i parametri correlati alla crescita dell'altezza stimata nell'adulto, dell'altezza, dell'altezza SDS (punteggio di deviazione standard) e della velocità della crescita. I dati dell'altezza finale non erano disponibili. Mentre il numero di bambini trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza, vi è stato un aumento del tasso di fratture e una tendenza verso una riduzione della densità minerale ossea nel braccio con anastrozolo confrontato con placebo.

Testotossicosi

Uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico ha valutato 14 pazienti maschi (età 2-9) con pubertà familiare precoce limitata al maschio, anche nota come testotossicosi, trattati in combinazione con anastrozolo e bicalutamide. L'obiettivo primario era quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di questa combinazione durante i 12 mesi. Tredici dei 14 pazienti arruolati hanno completato i 12 mesi di

trattamento combinato (un paziente è stato perso al follow-up). Non vi è stata differenza significativa nel tasso di crescita dopo 12 mesi di trattamento rispetto al tasso di crescita durante i sei mesi precedenti l'entrata nello studio.

Studi sulla ginecomastia

Il trial 0006 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di 82 ragazzi in età puberale (di età compresa tra 11-18 anni) con ginecomastia, di durata superiore a 12 mesi, trattati con Anastrozolo 1 mg/die o placebo quotidianamente per un periodo fino a 6 mesi. Non è stata osservata nessuna differenza significativa nel numero di pazienti che ha avuto una riduzione del 50% o più nel volume totale della mammella dopo 6 mesi di trattamento tra il gruppo trattato con 1 mg di anastrozolo e il gruppo placebo.

Il trial 0001 è stato uno studio farmacocinetico, in aperto, a dosi multiple, di Anastrozolo 1 mg/die in 36 ragazzi in età puberale con ginecomastia di durata inferiore a 12 mesi. Gli obiettivi secondari erano la valutazione della proporzione di pazienti con riduzioni al basale nel volume calcolato di ginecomastia combinato di entrambe le mammelle di almeno il 50% tra il giorno 1 e dopo 6 mesi di trattamento dello studio, e la tollerabilità e sicurezza dei pazienti. È stata notata una diminuzione nel volume totale della mammella del 50% o più a 6 mesi nel 56% (20/36) dei ragazzi.

Studio sulla Sindrome di McCune-Albright

Il trial 0046 è stato uno studio clinico esplorativo internazionale, multicentrico, in aperto di Anastrozolo in 28 ragazze (di età compresa tra i 2 e i 10 anni) con Sindrome di McCune-Albright (MAS). L'obiettivo primario è stato valutare la sicurezza e l'efficacia dell'anastrozolo 1 mg/die nelle pazienti affette da Sindrome di McCune-Albright (MAS). L'efficacia del trattamento dello studio è stata basata sulla proporzione dei pazienti che soddisfacevano dei criteri definiti relativi al sanguinamento vaginale, età ossea e velocità di crescita.

Non è stato osservato nessun cambiamento statisticamente significativo nella frequenza dei giorni di sanguinamento vaginale nel corso del trattamento. Non ci sono stati cambiamenti significativi nella scala Tanner, nel volume ovarico medio o nel volume uterino medio. Non è stato osservato nessun cambiamento statisticamente significativo nel tasso di aumento nell'età ossea nel corso del trattamento rispetto al tasso durante il basale. La velocità di crescita (in cm/anno) è risultata significativamente ridotta ($p < 0.05$) dal pretrattamento tra il mese 0 fino al mese 12 e dal pretrattamento ai secondi 6 mesi (dal mese 7 al mese 12).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di Anastrozolo è rapido e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono solitamente entro due ore dall'assunzione (a digiuno). Il cibo rallenta leggermente la velocità ma non l'entità dell'assorbimento. Si ritiene che una tale minima variazione della velocità di assorbimento non determini un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* durante la somministrazione di una compressa al giorno di Anastrozolo. Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di Anastrozolo allo *steady-state* sono raggiunte dopo 7

giorni dall'inizio della somministrazione giornaliera e l'accumulo è di 3-4 volte. Non vi sono evidenze in termini di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici dell'Anastrozolo.

Nelle donne in postmenopausa, la farmacocinetica di Anastrozolo è indipendente dall'età.

Distribuzione

Anastrozolo si lega alle proteine plasmatiche soltanto per il 40%.

Eliminazione

Anastrozolo è eliminato lentamente con una emivita plasmatica da 40 a 50 ore. Anastrozolo è ampiamente metabolizzato dalle donne in postmenopausa con meno del 10% della dose escreta nelle urine immodificata entro 72 ore dalla assunzione. Il metabolismo di anastrozolo si verifica mediante N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. I metaboliti vengono escreti principalmente per via urinaria. Triazolo, il principale metabolita nel plasma, non inibisce l'aromatasi.

Insufficienza renale o epatica

La clearance apparente (CL / F) di anastrozolo, dopo somministrazione orale, è stata approssimativamente del 30% più bassa nei volontari affetti da cirrosi epatica stabile rispetto ai controlli (Studio 1033IL/0014). Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo nei volontari affetti da cirrosi epatica erano all'interno dell'intervallo di quelle osservate nei soggetti normali in altri studi. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine nelle pazienti con insufficienza epatica erano all'interno dell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nelle pazienti senza insufficienza epatica.

La clearance apparente (CL / F) di anastrozolo, dopo somministrazione orale, non è risultata alterata in volontari con grave insufficienza renale (GFR <30ml/min) nello studio 1033IL/0018, coerentemente con il fatto che l'Anastrozolo è eliminato principalmente per via metabolica. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine in pazienti con insufficienza renale sono state all'interno dell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nelle pazienti senza insufficienza renale. Nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Anastrozolo deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Nei ragazzi in età puberale con ginecomastia (10-17 anni), l'anastrozolo è stato rapidamente assorbito, ampiamente distribuito ed eliminato lentamente, con un'emivita di circa 2 giorni. La clearance dell'anastrozolo è stata più bassa nelle ragazze (3-10 anni) che nei ragazzi più grandi e l'esposizione maggiore. L'anastrozolo nelle ragazze è stato ampiamente distribuito ed eliminato lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità,

potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva per la popolazione indicata.

Tossicità acuta

Negli studi su animali la tossicità è stata vista solo a dosi elevate. In studi di tossicità acuta nei roditori, la dose letale media di anastrozolo era superiore a 100 mg / kg / giorno per via orale e superiore a 50 mg / kg / giorno per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità orale acuta nel cane, la dose letale media era maggiore di 45 mg / kg / giorno.

Tossicità cronica

In studi su animali effetti avversi sono stati osservati a dosi elevate. Studi di tossicità a dosi ripetute hanno utilizzato ratti e cani. Non sono stati stabiliti per anastrozolo livelli senza effetto negli studi di tossicità, ma quegli effetti che sono stati osservati a dosi basse (1 mg / kg / die) e a dosi medie (cane 3 mg / kg / die; ratto 5 mg / kg / giorno) sono stati correlati sia alle proprietà farmacologiche sia all'induzione enzimatica di anastrozolo e sono stati accompagnati da significativi cambiamenti tossici o degenerativi.

Mutagenicità

Gli studi di genotossicità hanno mostrato che Anastrozolo non è né mutageno né clastogeno.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità, sono state somministrate attraverso l'acqua da bere a ratti maschi appena svezzati dosi orali di 50 o 400 mg/l di anastrozolo per 10 settimane. Le concentrazioni plasmatiche medie sono risultate essere rispettivamente di 44,4 (\pm 14,7) ng/ml e 165 (\pm 90) ng/ml. Gli indici di riproduzione hanno subito effetti sfavorevoli in entrambi i gruppi di dose, mentre una riduzione nella fertilità è stata evidente solo alla dose di 400 mg/l. La riduzione è stata transitoria poiché tutti i parametri riproduttivi e di fertilità sono risultati simili ai valori del gruppo di controllo dopo un periodo di recupero libero da farmaco di 9 settimane.

La somministrazione orale di anastrozolo in femmine di ratto ha portato ad un'elevata incidenza di infertilità alla dose di 1 mg/kg/die e ad un aumento della perdita pre-impianto alla dose di 0,02 mg/kg/die. Questi effetti si sono verificati a dosi clinicamente rilevanti. Non è possibile escludere un effetto sull'uomo. Questi effetti sono stati correlati all'azione farmacologica del medicinale e sono risultati completamente reversibili dopo un periodo di sospensione del medicinale di 5 settimane.

La somministrazione orale di Anastrozolo in femmine gravide di ratti e di conigli non ha causato effetti teratogeni rispettivamente fino alle dosi di 1 mg/kg/die e 0,2 mg/kg/die. Gli effetti osservati (ingrossamento della placenta nelle femmine di ratto ed interruzione della gravidanza nelle femmine di coniglio) sono stati correlati all'azione farmacologica del medicinale.

La sopravvivenza dei nati da femmine di ratto trattate con anastrozolo a dosi uguali o superiori a 0,02 mg/kg/die (dal 17° giorno di gravidanza al 22° giorno dopo il parto) è risultata compromessa. Questi effetti sono stati correlati agli effetti farmacologici del farmaco sul parto. Non è stato riscontrato alcun effetto indesiderato sul comportamento o sulla *performance* riproduttiva della prole di prima generazione riconducibile al trattamento materno con anastrozolo.

Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenesi a due anni nei ratti ha evidenziato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di poliposi endometriale nelle femmine e di adenomi della tiroide nei maschi ma solo a dosi elevate (25 mg/kg/die). Queste alterazioni si manifestavano ad una dose corrispondente ad un'esposizione 100 volte superiore a quella osservata con le dosi terapeutiche nell'uomo, e non sono considerate clinicamente rilevanti per le pazienti in trattamento con anastrozolo.

Uno studio di carcinogenesi a due anni nei topi ha evidenziato l'induzione di tumori benigni alle ovaie ed un'alterazione dell'incidenza di neoplasie linforeticolari (un minor numero di sarcomi istiocitici nelle femmine ed un maggior numero di decessi dovuti a linfomi). Queste alterazioni sono considerate specie-specifiche dell'inibizione dell'aromatasi nel topo e non sono considerate clinicamente rilevanti per le pazienti in trattamento con anastrozolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K30

Sodio amido glicolato (tipo A)

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa E5

Macrogol 300

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio.

Le compresse di Anastrozolo sono disponibili in blister in confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

040008017 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008029 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008031 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008043 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008056 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008068 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008070 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008082 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008094 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008106 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008118 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008120 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040008132 "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 300 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 14 Febbraio 2011

Data del rinnovo più recente: 11 Maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2021