

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Femara и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Femara съдържа летрозол (*letrozole*), ароматазен инхибитор, който инхибира превръщането на андрогените в естрогени. За първи път Femara е одобрен в Европейския съюз (ЕС) през 1996 г. и се предлага под формата на 2,5 mg филмирана таблетка. Femara е одобрен за различни показания, свързани с лечението на рак на гърдата при постменопаузални жени с прогресия на заболяването. Femara е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП) поради различните национални решения, взети от държавите-членки относно разрешаването на горепосочения продукт. Започнато е сезиране по член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за разрешаване на тези различия и по този начин за хармонизиране на информацията за продукта (PI) в ЕС.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

1) Адювантно лечение при постменопаузални жени с инвазивен рак на гърдата в начален стадий и положителни хормонални рецептори.

CHMP отбеляза основното проучване за показанието за адювантно лечение, BIG 1-98, координирано от съвместната IBCSG група (Международна изследователска група за борба с рака на гърдата) и основната организация BIG (Международна група за провеждане на изследвания, интерпретация и размяна на информация за ранен рак на гърдата), което изрично изключва пациенти без потвърдена диагноза за инвазивен рак на гърдата. В допълнение не са извършвани проучвания при пациенти с DCIS (дуктален карцином *in situ*) или LCIS (лобуларен карцином *in situ*). CHMP отбеляза също, че текстът е в съответствие с този в повечето КХП, одобрени на национално ниво.

2) Разширено адювантно лечение на хормоно-зависим инвазивен рак на гърдата при жени в постменопауза, които са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия в продължение на 5 години.

CHMP счита, че терминът „хормоно-зависим“ е обоснован, тъй като летрозол не е ефикасен при рак на гърдата с отрицателни хормонални рецептори. CHMP счита също, че информацията за продължителността на лечението с тамоксифен е обоснована въз основа на проучвания, при които летрозол е приеман след 5 години адювантна терапия с тамоксифен. Що се отнася до „инвазивен“, предписването на ароматазни инхибитори на пациенти с неинвазивен компонент не е обичайна практика. Не са извършвани проучвания при DCIS или LCIS относно прилагането на разширена адювантна терапия с ароматазни инхибитори след лечение с тамоксифен и няма причина в разширената адювантна схема да се предложи различен механизъм на действие в сравнение с адювантната. Поради това CHMP счита за обосновано определянето на показанието с „инвазивен“. CHMP отбеляза също, че текстът е в съответствие с този в повечето КХП, одобрени на национално ниво.

3) Първа линия лечение при постменопаузални жени с хормоно-зависим авансирал рак на гърдата.

CHMP счита, че това показание е добре установено, и отбеляза, че текстът е в съответствие с текста в национално одобрените КХП.

4) Авансирал рак на гърдата при жени с естествено или изкуствено предизвикан

постменопаузален ендокринен статус след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са били лекувани с антиестрогени.

СНМР счита, че показанието е добре установено и потвърждаването на постменопаузалния ендокринен статус на жените преди започване на лечението е обосновано по причини, свързани с ефикасността и безопасността, тъй като проучвания са показали, че е възможно жените с индуциран менопаузален статус да не са с постменопаузален ендокринен статус. В резултат ефикасността е неоптимална и е налице висока степен на симптомите на менопауза, например горещи вълни, тъй като техният перименопаузален статус не е бил достатъчен, за да се потисне обратният ефект от синтеза на естроген. В допълнение поради риск от ембрио- и фетотоксичност от съществено значение е да се избягва забременяване по време на лечение с летрозол. СНМР отбелязва също, че до голяма степен текстът е в съответствие с този в одобрените на национално ниво КХП.

5) Неоадювантно лечение на постменопаузални жени с положителни хормонални рецептори, HER-2 отрицателен рак на гърдата, при които не е подходяща химиотерапия и когато не е показана незабавна хирургическа намеса.

Показанието за неоадювантно (предоперативно) лечение представлява същественото отклонение в национално одобрените КХП, тъй като през 2001 г. то е одобрено в някои държави-членки, но заявлението е оттеглено в други, основно поради факта, че по това време неоадювантното ендокринно лечение не е валидирана концепция и тъй като резултатите от основното адювантно проучване все още не са получени. СНМР разглежда всички налични данни и счита, че летрозол показва значително превъзходство над тамоксифен по отношение на степента на клиничния отговор, степента на отговор на мамографското изследване, степента на отговор на изследването на гърдата с ултразвук и честотата на съхраняваща гърдата операция (BCS). СНМР заключи, че настоящите данни, включително информацията от дългосрочно проследяване, са достатъчни, за да подкрепят показанието за неоадювантно (предоперативно) лечение за Femara, по-специално с цел намаляване на размера на туморите с положителни хормонални рецептори, да позволи BCS или оперативно отстраняване на неоперабилни тумори. СНМР определи целевата група пациенти като жени с установен постменопаузален статус и пациенти с ER-положителни тумори, пациенти, чиито тумори са HER-2 (рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор) отрицателни, и пациенти, които не могат да понасят или отказват да преминат неоадювантна химиотерапия, а също пациенти, при които не е възможна незабавната хирургическа намеса.

В заключение са приети следните хармонизирани показания за Femara:

„Точка 4.1 - Терапевтични показания

- *Адювантно лечение при постменопаузални жени с инвазивен рак на гърдата в начален стадий и положителни хормонални рецептори.*
- *Разширено адювантно лечение на хормоно-зависим инвазивен рак на гърдата при жени в постменопауза, които са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия в продължение на 5 години.*
- *Първа линия лечение при постменопаузални жени с хормоно-зависим авансирал рак на гърдата.*
- *Авансирал рак на гърдата при жени с естествено или изкуствено предизвикан постменопаузален ендокринен статус след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са били лекувани с антиестрогени.*
- *Неоадювантно лечение на постменопаузални жени с положителни хормонални рецептори, HER-2 отрицателен рак на гърдата, при които не е подходяща химиотерапия и когато не е показана незабавна хирургическа намеса.*

Ефикасността не е доказана при пациенти с рак на гърдата с отрицателни хормонални рецептори."

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

CHMP одобрява 2,5 mg дневната доза при възрастни въз основа на няколко проучвания за установяване на дозата. По отношение на прилагането при пациенти в старческа възраст на базата на анализ на ефикасността и безопасността, проведен за всички основни проучвания с Femara, CHMP не счита за необходимо коригиране на дозата. Що се отнася до продължителността на лечението, CHMP счита, че според проучванията лечението с Femara трябва да продължи до появата на нова прогресия на заболяването. По отношение на адювантното и разширеното адювантно лечение проучванията показват, че ефикасността се запазва при средната продължителност от 5 години на лечение. Що се отнася до неoadювантното лечение, последните проучвания за продължителността на лечението показват по-висока степен на отговор и по-голям брой пациенти, подходящи за BCS при 4–8 месеца, с много малко допълнителна полза след това, както и че минималната продължителност е 4–6 месеца. По отношение на децата, инвазивен рак на гърдата се среща изключително рядко при деца и юноши, но има съобщени случаи. При липсата на клинични изпитвания CHMP заключи, че безопасността и ефикасността на Femara в тази популация не е установена. По отношение на бъбречното увреждане CHMP отбелязва наличния доклад за фармакокинетиката и изтъкна, че летрозол се елиминира главно чрез чернодробния метаболизъм, като е съобщен бъбречен клирънс под 5%. CHMP отбелязва, че въпреки че елиминирането на метаболитите е може би по-бавно при пациенти с бъбречно увреждане, наличните данни показват, че това не засяга профила на безопасност и не повлиява фармакокинетиката при пациенти с тежко бъбречно увреждане. CHMP заключи, че не са необходими конкретни предупреждения или препоръки за коригиране на дозата за пациенти с $\text{CrCl} \geq 10 \text{ ml/min}$. По отношение на чернодробното увреждане CHMP отбелязва, че проучванията показват, че Femara е безопасен при лека до умерена чернодробна недостатъчност, но има ограничен опит от употребата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, неракови пациенти с чернодробна цироза и/или чернодробна недостатъчност клас C по Child-Pugh. Тъй като два пъти по-голямата експозиция на летрозол не е свързана с опасения за безопасността, а експозицията на по-малка доза трябва да се избягва поради доказаната дозо-зависима ефикасност, CHMP заключи, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане, но това предупреждение трябва да бъде включено в точка 4.4.

Точка 4.3 - Противопоказания

Относно пременопаузалния ендокринен статус CHMP отбелязва, че въпреки че при пременопаузални жени не са провеждани клинични изпитвания, свързани с изследване на безопасността или ефикасността на Femara, от съображения за безопасност жени в пременопауза или дори в перименопауза не се лекуват с летрозол. Летрозол инхибира ензима, който участва в синтеза на естрогени, необходими за правилното ембрио-фетално развитие. Прогнозира се, че летрозол притежава потенциал за нежелани ефекти върху ембриона и плода, както се потвърждава от изследвания при бременни плъхове и зайци. CHMP заключи, че са налице значителни опасения по отношение на безопасността, изискващи противопоказание при пременопаузални жени, особено при жени с пременопаузален ендокринен статус.

По отношение на чернодробното увреждане CHMP счита, че за летрозол, който е потенциално животоспасяващо лечение с относително благоприятен профил на безопасност, не е подходящо стриктно противопоказание. В допълнение не се счита, че летрозол има тесен терапевтичен индекс. Вместо това в точка 4.4 CHMP включи предупреждение, че липсват данни за безопасността при пациенти със значително органно увреждане.

Относно предоперативното приложение на летрозол, ако рецепторният статус е отрицателен или неизвестен, CHMP счита включването на противопоказание за излишно, тъй като това вече е обяснено в достатъчна степен в точка 4.4.

Освен това СНМР изясни противопоказанията за бременност и кърмене, с което информацията доби по-голяма видимост, и включи противопоказание за известна свръхчувствителност към летрозол или към някои от помощните вещества.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СНМР въведе предупреждение относно постменопаузалния ендокринен статус, тъй като проучвания са показали неоптимална ефикасност и повишаване на честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при жени с перименопаузален статус. По отношение на бъбречно увреждане СНМР отбеляза, че информацията за пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min е много ограничена, и се съгласи за предпазна мярка при тези пациенти. Относно чернодробно увреждане СНМР отбеляза, че не е бил подаден сигнал, свързан с безопасността на Femara при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция. Тъй като противопоказание при тези пациенти не е обосновано, СНМР добави предпазна мярка.

Относно ефекта върху костите СНМР преразгледа данните от проучвания, които показват, че дългосрочната употреба на Femara е свързана със значително по-висока честота на остеопороза и значително по-висока честота на фрактури на костите в сравнение с тамоксифен (адювантно лечение) или плацебо (разширено адювантно лечение). Жени с анамнеза за фрактури и/или остеопороза имат по-високи честоти на костни фрактури, отколкото жените без такава анамнеза, независимо от лечението. Поради това СНМР добави текст за костни ефекти, свързани с използването на Femara.

По отношение на рака на гърдата при мъже СНМР отбеляза липсата на клинични изпитвания или специфично системно проучване на употребата на Femara при рак на гърдата при мъжете. СНМР премести текста от точка 4.4 към точка 5.1. СНМР добави също предупреждение, че естрогените и/или тамоксифенът могат да понижат плазмените нива на летрозол, като по този начин се намалява фармакологичното му действие, и че трябва да се избягва едновременното прилагане. Добавен е също текст, препоръчващ неизползването на Femara при пациенти с проблеми на галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

СНМР преразгледа потенциала за взаимодействие на редица вещества, включително циметидин и противотуморни агенти, както и ролята на CYP2A6 и CYP3A4 в метаболизма на летрозол. СНМР счита, че прегледите на клиничните бази данни са неблагоприятни за оценка на риска за лекарствени взаимодействия или за оценка на докладите за липса на взаимодействия, и следователно премахва препратките към тези прегледи. В заключение, СНМР добави текст, препоръчващ Femara да не се прилага едновременно с тамоксифен, други антиестрогени или естрогени.

Раздел 4.6 - Бременност и кърмене

СНМР отбеляза липсата на достатъчно клинични изпитвания при бременни жени, както и че са съобщени изолирани случаи на вродени дефекти при бременни жени, изложени на Femara, като неклинични проучвания са показали, че летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен. СНМР счита също, че има опасения относно намалената ефикасност на летрозол при пре- или перименопаузални жени. СНМР отбеляза и ограниченията на инструментите за профилактика на бременността и поради това счита, че преди започване и по време на лечението с Femara постменопаузалният статус трябва да бъде напълно установен и че Femara не трябва да се прилага при жени, когато постменопаузалният статус не е напълно установен.

Други точки

За останалите точки СНМР прие хармонизиран текст в съответствие с национално одобрените кратки характеристики на продукта, въпреки че бяха направени минимални поправки. По-специално за точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции, текстът е значително съкратен и

сбит. Таблицата с нежелани лекарствени реакции е структурирана съгласно указанията за КХП, като няколко НЛР са преместени в по-подходящия системно-органен клас. Що се отнася до описанието на определени нежелани реакции, CHMP се съгласи показанията за лечение на пациенти с метастазирал тумор, с адювантна и разширена адювантна терапия да се разделят. За точка 5.1 – Фармакодинамични свойства, текстът е значително съкратен, за да се фокусира върху информация, която е от значение за предписващия лекар за одобрените показания. Добавен е също текст за липсата на проучвания за употребата на Femara при мъже с рак на гърдата.

Заключения за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Основанието за тази процедура по сезиране е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката. След като разгледа данните, представени от притежателя на разрешението за употреба, оценъчните доклади на докладчика и съдокладчика и научното обсъждане в Комитета, CHMP счита, че съотношението полза-риск за Femara и свързаните с него имена е положително.

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешенията за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в Комитета

CHMP препоръча изменението на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са указани в приложение III за Femara и свързани с него имена (вж. Приложение I).