

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Femara a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Femara obsahuje letrozol, inhibitor aromatázy, který inhibuje konverzi androgenů na estrogény. Přípravek Femara byl v Evropské unii (EU) poprvé schválen v roce 1996 a k dispozici je ve formě potahovaných tablet 2,5 mg. Přípravek Femara je schválen u řady indikací souvisejících s léčbou karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s progresí onemocnění. Z důvodu rozdílných vnitrostátních rozhodnutí přijatých členskými státy ohledně schválení výše zmíněného přípravku byl přípravek Femara zařazen do seznamu přípravků určených ke sjednocení souhrnu údajů o přípravku. Z toho důvodu bylo zahájeno přezkoumání podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, aby se tyto rozdíly vyřešily a tudíž došlo ke sjednocení informací o přípravku v rámci EU.

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace

1) Adjuvantní léčba časného stadia invazivního karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u postmenopauzálních žen

Výbor CHMP vzal v úvahu pivotalní studii pro indikaci adjuvantní léčby, BIG 1-98, koordinovanou pracovní skupinou IBCSG (*International Breast Cancer Study Group*) a mateřskou organizací BIG (*Breast International Group*), která specificky vyřazovala pacientky, u nichž nebyla diagnóza invazivního karcinomu prsu potvrzena. Nebyly navíc provedeny žádné studie u pacientek s DCIS (duktálním karcinomem *in situ*) nebo LCIS (lobulárním karcinomem *in situ*). Výbor CHMP také konstatoval, že text byl v souladu se zněním většiny souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni.

2) Prodloužená adjuvantní léčba hormonálně dependentního invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které byly dříve léčeny standardní adjuvantní terapií tamoxifenem po dobu 5 let

Výbor CHMP považuje termín „homonálně dependentní“ za odůvodněný, jelikož letrozol není účinný u karcinomu prsu s negativními hormonálními receptory. Na základě studií, ve kterých byl letrozol podáván po 5 letech adjuvantní léčby tamoxifenem, považuje výbor CHMP za odůvodněné také informace o době trvání léčby tamoxifenem. Co se týče pojmu „invazivní“, není běžnou praxí předepisovat inhibitory aromatázy pacientkám, jejichž onemocnění nemá invazivní prvek. U DCIS nebo LCIS nebyly provedeny žádné studie zaměřené na použití prodloužené adjuvantní terapie inhibitory aromatázy po tamoxifenu a není důvod, proč by měl být mechanismus působení v podmínkách prodloužené adjuvantní terapie oproti podmínkám adjuvantní terapie odlišný. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že indikace „invazivní“ je odůvodněná. Výbor CHMP dále konstatoval, že text byl v souladu se zněním většiny souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni.

3) Léčba první volby u postmenopauzálních žen s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu

Výbor CHMP považuje tuto indikaci za dobře zavedenou a konstatoval, že text byl v souladu se zněním souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni.

4) Pokročilý karcinom prsu po relapsu či progresi onemocnění u žen s přirozeným nebo uměle navozeným postmenopauzálním endokrinním stavem, které byly předtím léčeny antiestrogenními přípravky

Výbor CHMP považuje tuto indikaci za dobře zavedenou a považuje potvrzení postmenopauzálního endokrinního stavu u žen před zahájením léčby za odůvodněné jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti, jelikož studie prokázaly, že ženy s indukovaným menopauzálním stavem nemusejí být v postmenopauzálním endokrinním stavu. Následkem toho u nich účinnost není optimální a dochází u nich k vysokému výskytu menopauzálních symptomů, jako jsou návaly horka, jelikož jejich perimenopauzální stav nedokáže dostatečně utlumit zpětnou vazbu syntézy estrogenů. Vzhledem k riziku embryotoxicity a fetotoxicity je navíc během terapie letrozolem nezbytné se vyhnout otěhotnění. Výbor CHMP také konstatoval, že text byl z velké části v souladu se zněním souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni.

5) Neoadjuvantní léčba postmenopauzálních žen s HER-2 negativním karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, kde není vhodná chemoterapie a není indikován okamžitý chirurgický výkon

Indikace neoadjuvantní (předoperační) léčby má mezi jednotlivými vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku výrazné odchylky, jelikož v roce 2001 byla v některých členských státech tato indikace schválena, ale v jiných členských státech byla stažena žádost o registraci, primárně proto, že neoadjuvantní endokrinní léčba v té době nepředstavovala ověřený koncept, zejména z toho důvodu, že v té době nebyly ještě k dispozici výsledky pivotní studie zabývající se adjuvantní terapií. Výbor CHMP přezkoumal veškerá dostupná data a konstatoval, že letrozol prokázal významnou převahu nad tamoxifenem v úrovni klinické odpovědi, úrovni mamografické odpovědi, úrovni ultrazvukové odpovědi a počtu chirurgických výkonů šetřících prs (BCS). Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že stávající údaje včetně informací o dlouhodobém dalším sledování jsou dostatečné pro podporu indikace neoadjuvantní (předoperační) léčby přípravkem Femara, zvláště s cílem zmenšit velikost tumorů s pozitivními hormonálními receptory s cílem umožnit provedení BCS nebo učinit inoperabilní tumory operabilními. Výbor CHMP definoval cílovou skupinu pacientů jako ženy se stanoveným postmenopauzálním stavem a pacientky s ER-pozitivními tumory, pacientky, jejichž tumory jsou HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) negativní, pacientky, které nesnesou nebo odmítají neoadjuvantní chemoterapii, a také pacientky, u kterých není možný neodkladný chirurgický zákrok.

Na základě výše uvedeného byly pro přípravek Femara přijaty tyto sjednocené indikace:

„Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace

Adjuvantní léčba časného stadia invazivního karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u postmenopauzálních žen

Prodloužená adjuvantní léčba hormonálně dependentního invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které byly dříve léčeny standardní adjuvantní terapií tamoxifenem po dobu 5 let

Léčba první volby u postmenopauzálních žen s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu

Pokročilý karcinom prsu po relapsu či progresi onemocnění u žen s přirozeným nebo uměle navozeným postmenopauzálním endokrinním stavem, které byly předtím léčeny antiestrogenními přípravky

Neoadjuvantní léčba postmenopauzálních žen s HER-2 negativním karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, kde není chemoterapie vhodná nebo kde není indikován okamžitý chirurgický výkon

U pacientek s karcinomem prsu s negativními hormonálními receptory nebyla účinnost prokázána."

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP na základě několika studií zaměřených na stanovení dávky schválil denní dávku 2,5 mg pro dospělé. Co se týče použití ve vyšším věku, výbor CHMP nepovažuje na základě analýz

účinnosti a bezpečnosti provedených ve všech pivotních studiích s přípravkem Femara úpravu dávky za nutnou. Co se týče doby trvání léčby, výbor CHMP konstatoval, že studie prokazují, že léčba přípravkem Femara by měla pokračovat, dokud není zjevná další progresse onemocnění. Co se týče adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby, studie naznačují, že účinnost byla zachována po střední dobu trvání léčby o délce 5 let. Co se týče neoadjuvantní léčby, nedávné studie zkoumající dobu trvání terapie prokazují vyšší úroveň odpovědi a větší počet patientek vhodných k BCS za 4–8 měsíců s velmi malým dalším nárůstem přínosu po tomto období. Minimální trvání léčby je proto 4–6 měsíců. Co se týče dětí, invazivní karcinom prsu je u dětí a dospívajících extrémně vzácný, ale i takové případy již byly hlášeny. Vzhledem k tomu, že klinické studie chybějí, výbor CHMP dospěl k závěru, že bezpečnost a účinnost přípravku Femara u této populace nebyla potvrzena. Co se týče poškození ledvin, výbor CHMP vzal v úvahu dostupnou farmakokinetickou zprávu a dospěl k závěru, že letrozol je metabolizován zejména jaterním metabolismem, přičemž se udává, že renální clearance je méně než 5 %. Výbor CHMP poznamenal, že i když se očekává, že eliminace metabolitů bude u pacientů s postižením ledvin pomalejší, dostupná data prokazují, že to u patientek se závažným postižením ledvin neovlivňuje bezpečnostní profil ani farmakokinetiku. Výbor CHMP dospěl k závěru, že u patientek s CrCl $\geq$ 10 ml/min nejsou nutná specifická upozornění nebo doporučení ohledně úpravy dávky. Co se týče poškození jater, výbor CHMP konstatoval, že ze studií vyplývá, že přípravek Femara je bezpečný u mírné až střední jaterní insuficience, jsou ale pouze omezené zkušenosti s použitím u patientek se závažným poškozením jaterních funkcí, patientek bez nádorového onemocnění s cirhózou jater a/nebo patientek s jaterní insuficiencí stadia C dle Child-Pugha. Jelikož zdvojnásobení expozice letrozolu není spojeno s bezpečnostními riziky a jelikož je nutné se vyhnout příliš nízké expozici, protože bylo prokázáno, že účinnost přípravku je závislá na dávce, dospěl výbor CHMP k závěru, že u patientek se závažným postižením jater není nutná úprava dávky, nicméně že by do oddílu 4.4 mělo být vloženo upozornění.

Oddíl 4.3 – Kontraindikace

Co se týče premenopauzálního endokrinního stavu, výbor CHMP poznamenal, že ačkoli u premenopauzálních žen nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající bezpečnosti či účinnost přípravku Femara, existují bezpečnostní rizika, která jsou důvodem k tomu, aby premenopauzální či dokonce perimenopauzální ženy nebyly letrozolem léčeny. Letrozol inhibuje enzym zapojený do syntézy estrogenů, které jsou nutné pro správný vývoj embrya a plodu. Dá se tedy předpokládat, že letrozol bude mít potenciálně nežádoucí účinky na embryo-plod, jak potvrzují studie u březích krys a králíků. Výbor CHMP dospěl k závěru, že existuje významné bezpečnostní riziko vyžadující kontraindikaci u premenopauzálních žen, specificky u žen s premenopauzálním endokrinním stavem.

Co se týče poškození jater, výbor CHMP usoudil, že striktní kontraindikace letrozolu není vhodná, jelikož se jedná o potenciálně život zachraňující léčbu s relativně benigním bezpečnostním profilem. Letrozol navíc není považován za látku s úzkým terapeutickým indexem. Výbor CHMP místo toho zařadil do oddílu 4.4 upozornění uvádějící, že nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti u patientek s významným orgánovým poškozením.

Co se týče předoperačního použití letrozolu v případě, že receptorový status je negativní nebo neznámý, výbor CHMP usoudil, že kontraindikace není nutná, jelikož tato situace je již dostatečně vysvětlena v oddíle 4.4.

Výbor CHMP také objasnil kontraindikaci v případě těhotenství a kojení, přičemž tyto informace zvýraznil a zařadil kontraindikaci v případě známé přecitlivělosti na letrozol nebo na kteroukoli pomocnou látku v přípravku.

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výbor CHMP zařadil upozornění týkající se postmenopauzálního endokrinního stavu, jelikož studie u žen s perimenopauzálním stavem prokázaly suboptimální účinnost a zvýšenou frekvenci a závažnost nežádoucích příhod. Co se týče poškození ledvin, výbor CHMP konstatoval, že existuje pouze velmi omezené množství informací o pacientkách, u nichž byla clearance kreatininu pod

10 ml/min, a proto souhlasil s preventivním upozorněním pro tyto pacientky. Co se týče poškození jater, výbor CHMP konstatoval, že se neobjevil žádný signál týkající se bezpečnosti přípravku Femara u pacientek se závažným snížením jaterních funkcí. I když u těchto pacientek nebyla nutná kontraindikace, výbor CHMP zařadil preventivní upozornění.

Co se týče účinků na kosti, výbor CHMP přezkoumal údaje ze studií naznačující, že dlouhodobé užívání přípravku Femara je spojeno s významně vyšším výskytem osteoporózy a významně vyšším výskytem zlomenin kostí než u tamoxifenu (v podmínkách adjuvantní terapie) nebo placeba (v podmínkách prodloužené adjuvantní léčby). U žen s anamnézou zlomenin a/nebo osteoporózy byl významně vyšší výskyt zlomenin kostí než u žen bez této anamnézy, bez ohledu na léčbu. Výbor CHMP proto doplnil upozornění týkající se účinků přípravku Femara na kosti.

Co se týče karcinomu prsu u mužů, výbor CHMP konstatoval, že chybějí klinické studie nebo specifický systematický výzkum zkoumající použití přípravku Femara u karcinomu prsu u mužů. Výbor CHMP přesunul vyjádření z oddílu 4.4 do oddílu 5.1. Výbor CHMP také doplnil upozornění týkající se skutečnosti, že estrogeny a/nebo tamoxifen mohou snižovat plazmatické hladiny letrozolu, čímž omezují jeho farmakologické působení, a že by se tudíž mělo zabránit současnému podávání těchto látek. Dále bylo doplněno upozornění, které nedoporučuje použití přípravku Femara u pacientek s intolerancí galaktózy, závažnou deficiencí laktázy anebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výbor CHMP přezkoumal potenciál interakcí u řady látek včetně cimetidinu a protinádorových přípravků i úlohu, kterou v metabolismu letrozolu hraje CYP2A6 a CYP3A4. Výbor CHMP konstatoval, že přehledy klinických databází nejsou příliš vhodné k hodnocení rizika interakcí ani hodnocení zpráv o absenci interakcí, a odkazy na tuto literaturu proto odstranil. Výbor CHMP rovněž doplnil upozornění, které nedoporučuje současné podávání přípravku Femara s tamoxifinem, dalšími antiestrogeny ani estrogeny.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

Výbor CHMP konstatoval, že u těhotných žen chybí adekvátní klinické studie a že u těhotných žen s expozicí přípravku Femara byly hlášeny izolované případy vrozených defektů, přičemž neklinické studie naznačují, že letrozol je embryotoxický a fetotoxický. Výbor CHMP byl také toho názoru, že existují obavy týkající se snížené účinnosti letrozolu u premenopauzálních či perimenopauzálních žen. Výbor CHMP rovněž poznamenal, že metody pro prevenci těhotenství jsou omezené, a dospěl proto k názoru, že před zahájením léčby přípravkem Femara a během ní musí být jasně prokázán postmenopauzální stav a že přípravek Femara by neměl být používán u žen, u kterých není postmenopauzální stav jasně prokázán.

Další oddíly

U zbývajících oddílů výbor CHMP přijal sjednocené znění textu v souladu s vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku, byly však provedeny drobné revize. Znění textu bylo významně zkráceno a zhuštěno, zvláště u oddílu 4.8 – Nežádoucí účinky. Tabulka nežádoucích účinků léčivého přípravku byla strukturována podle směrnice pro souhrny údajů o přípravcích a několik nežádoucích účinků léčivého přípravku bylo zařazeno do vhodnější systémové orgánové třídy. Co se týče popisu vybraných nežádoucích reakcí, výbor CHMP souhlasil s rozdělením indikací na metastatické onemocnění, adjuvantní terapii a prodlouženou adjuvantní terapii. U oddílu 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti byl text významně zkrácen, aby se více zaměřil na informace, které jsou důležité pro předepisující lékaře a vztahují se ke schváleným indikacím. Bylo také doplněno upozornění, které uvádí, že nejsou k dispozici studie týkající se použití přípravku Femara u karcinomu prsu u mužů.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Východiskem postupu přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace. Poté, co výbor CHMP posoudil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci, zprávy zpravodaje a spoluzpravodaje pro hodnocení a vědeckou diskusi v rámci výboru, dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Femara a souvisejících názvů je příznivý.

Vzhledem k tomu že,

důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,

souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci byly přezkoumány na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Femara a souvisejících názvů. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III (viz příloha I).