

<u>Mitgliedstaat EU/EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Tablets	2,5 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Femara und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Femara enthält Letrozol, das ist ein Aromatase-Inhibitor, der die Umwandlung von Androgenen in Östrogene hemmt. Femara wurde in der Europäischen Union (EU) erstmals im Jahr 1996 zugelassen und ist als 2,5-mg-Filmtablette erhältlich. Femara ist für eine Reihe von Indikationen im Zusammenhang mit der Behandlung von Brustkrebs (Mammakarzinom) bei postmenopausalen Frauen mit Fortschreiten der Erkrankung zugelassen. Aufgrund der unterschiedlichen nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Zulassung des oben genannten Arzneimittels wurde Femara in die Liste der Arzneimittel für die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen. Es wurde daher eine Befassung nach Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der gegenwärtigen Fassung eingeleitet, um diese Abweichungen zu beheben und damit eine Harmonisierung der Produktinformation in der gesamten EU herbeizuführen.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

1) Adjuvante Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, invasivem Brustkrebs im Frühstadium.

Der CHMP nahm die zulassungsrelevante (Pivot-) Studie zur Indikation adjuvanter Behandlung, BIG 1-98, zur Kenntnis, die von der Stiftung IBCSG (International Breast Cancer Study Group) und der Dachorganisation BIG (Breast International Group) koordiniert wurde. Diese Studie schloss ausdrücklich Patientinnen aus, die keine bestätigte Diagnose des invasiven Brustkrebses aufwiesen. Außerdem wurden keine Studien an Patientinnen mit DCIS (duktales Karzinom *in situ*) oder LCIS (lobuläres Karzinom *in situ*) durchgeführt. Der CHMP stellte auch fest, dass der Wortlaut im Einklang mit dem Wortlaut in den meisten national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels steht.

2) Erweiterte adjuvante Behandlung des hormonabhängigen, invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine fünfjährige adjuvante Standardbehandlung mit Tamoxifen erhielten.

Der CHMP war der Meinung, dass der Begriff "*hormonabhängig*" gerechtfertigt ist, da Letrozol bei hormonrezeptornegativem Brustkrebs keine Wirksamkeit aufweist. Aufgrund von Studien, in denen Letrozol nach 5 Jahren adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen angewendet wurde, war der CHMP auch der Meinung, dass die Informationen über die Dauer der Behandlung mit Tamoxifen gerechtfertigt sind. Bezüglich "*invasiv*" wurde festgestellt, dass es nicht üblich ist, Aromatase-Inhibitoren bei Patientinnen ohne invasive Komponente zu verschreiben. Es wurden keine Studien bei DCIS oder LCIS über die Anwendung der erweiterten adjuvanten Aromatase-Inhibitoren nach Tamoxifen durchgeführt und es gibt keinen Grund, für die erweiterte adjuvante Behandlung im Vergleich zur adjuvanten Behandlung einen anderen Wirkmechanismus anzunehmen. Der CHMP hielt es daher für gerechtfertigt, die Indikation mit "*invasiv*" zu beschreiben. Der CHMP stellte auch fest, dass der Wortlaut im Einklang mit dem Wortlaut in den meisten national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels steht.

3) Erstlinienbehandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem, fortgeschrittenem Brustkrebs.

Das CHMP war der Meinung, dass diese Indikation fest etabliert ist, und stellte auch fest, dass der Wortlaut im Einklang mit dem Wortlaut in den meisten national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels steht.

4) Fortgeschrittener Brustkrebs nach Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung bei Frauen, deren endokriner Status der Postmenopause natürlich oder künstlich induziert wurde und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

Der CHMP war der Meinung, dass die Indikation fest etabliert ist und dass die Bestätigung des endokrinen Status der Postmenopause von Frauen vor Beginn der Behandlung sowohl aus Gründen der Wirksamkeit als auch aus Gründen der Sicherheit gerechtfertigt ist, da Studien zeigten, dass Frauen mit induziertem Status der Menopause möglicherweise nicht den endokrinen Status der Postmenopause aufweisen. Daher war die Wirksamkeit suboptimal und es traten häufig Wechseljahrsbeschwerden wie Hitzewallungen auf, da der Zustand dieser Frauen in den Wechseljahren nicht ausreichte, um die Rückkopplungsschleife der Östrogensynthese zu unterdrücken. Darüber hinaus ist es wichtig, wegen der Gefahr der Embryotoxizität und Fetotoxizität eine Schwangerschaft während der Letrozol-Behandlung zu vermeiden. Der CHMP stellte auch fest, dass der Wortlaut weitgehend im Einklang mit den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels steht.

5) Neoadjuvante Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER-2-negativem Brustkrebs, bei dem Chemotherapie nicht geeignet und eine sofortige Operation nicht angezeigt ist.

Die Indikation der neoadjuvanten (präoperativen) Behandlung stellt die Hauptabweichung der national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels dar, da sie in einigen Mitgliedstaaten im Jahr 2001 zugelassen wurde, aber der Antrag in anderen Mitgliedstaaten zurückgezogen wurde, vor allem weil die neoadjuvante endokrine Behandlung zu dieser Zeit kein anerkanntes Konzept war und weil die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Adjuvansstudie noch nicht verfügbar waren. Der CHMP überprüfte alle verfügbaren Daten und war der Ansicht, dass Letrozol eine deutliche Überlegenheit gegenüber Tamoxifen bei der klinischen Ansprechrate, der Ansprechrate gemessen mit Mammografie und Ultraschall und der Rate der brusterhaltenden Operationen zeigte. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass die aktuellen Daten, einschließlich der langfristigen Follow-up-Informationen, ausreichen, um die Indikation der neoadjuvanten (präoperativen) Behandlung mit Femara zu stützen, insbesondere mit dem Ziel hormonrezeptorpositive Tumoren zu verkleinern, um brusterhaltende Operationen zu ermöglichen oder damit inoperable Tumoren operabel werden. Der CHMP definierte die Patientenzielgruppe als Frauen mit etabliertem postmenopausalem Status und Patientinnen mit Östrogenrezeptorpositiven Tumoren, Patientinnen, deren Tumoren HER-2-negativ sind (HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2), und Patientinnen, die neoadjuvante Chemotherapie nicht vertragen oder ablehnen, sowie Patientinnen, für die eine sofortige Operation keine Option ist.

Abschließend wurden die folgenden harmonisierten Indikationen für Femara angenommen:

"Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

- *Adjuvante Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, invasivem Brustkrebs im Frühstadium.*
- *Erweiterte adjuvante Behandlung des hormonabhängigen, invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine fünfjährige adjuvante Standardbehandlung mit Tamoxifen erhielten.*
- *Erstlinienbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit hormon-abhängigem, fortgeschrittenem Brustkrebs.*
- *Fortgeschrittener Brustkrebs nach Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung bei Frauen, deren endokriner Status der Postmenopause natürlich oder künstlich induziert wurde, und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.*
- *Neoadjuvante Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER-2-negativem Brustkrebs, bei dem Chemotherapie nicht geeignet und eine sofortige*

Operation nicht angezeigt ist.

Die Wirksamkeit wurde nicht bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs nachgewiesen."

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Auf der Grundlage von mehreren Dosisfindungsstudien befürwortete der CHMP die Tagesdosis von 2,5 mg bei Erwachsenen. Bezüglich der Anwendung bei älteren Personen war der CHMP der Auffassung, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist, und stützt sich dabei auf Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit, die für alle zulassungsrelevanten Studien mit Femara durchgeführt wurden. Bezüglich der Behandlungsdauer war der CHMP der Auffassung, dass Studien zeigen, dass die Behandlung mit Femara fortgeführt werden sollte, bis weiteres Fortschreiten der Krankheit sichtbar wird. Bezüglich adjuvanter und erweiterter adjuvanter Behandlung zeigen Studien, dass die Wirksamkeit über die mediane Behandlungsdauer von 5 Jahren anhielt. Bezüglich neoadjuvanter Behandlung zeigen aktuelle Studien zur Therapiedauer höhere Ansprechraten, dass sich mehr Patientinnen nach 4-8 Monaten für brusterhaltende Operationen eignen, jedoch mit sehr wenig zusätzlichem Nutzen über diesen Zeitraum hinaus, und dass die minimale Dauer 4-6 Monate beträgt. Bezüglich Kinder: Invasiver Brustkrebs ist bei Kindern und Jugendlichen äußerst selten, er wurde aber berichtet. In Ermangelung von klinischen Prüfungen kam der CHMP daher zu dem Schluss, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Femara in dieser Population nicht nachgewiesen ist. Bezüglich eingeschränkter Nierenfunktion nahm der CHMP den verfügbaren Bericht zur Pharmakokinetik zur Kenntnis und stellte fest, dass Letrozol hauptsächlich durch den Leberstoffwechsel ausgeschieden wird, und dass die berichtete Ausscheidung über die Niere weniger als 5 % beträgt. Der CHMP stellte fest, dass - obwohl die Elimination der Metaboliten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion voraussichtlich langsamer ist - die verfügbaren Daten zeigen, dass dies keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil hat und die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht veränderte. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass keine spezifischen Warnhinweise oder Empfehlungen für Dosisanpassungen für Patienten mit Kreatinin-Clearance ≥ 10 ml/min notwendig sind. Bezüglich eingeschränkter Leberfunktion nahm der CHMP zur Kenntnis, dass Studien zeigten, dass Femara bei leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sicher ist, aber dass es nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, Patienten ohne Krebs mit Leberzirrhose und/oder Leberinsuffizienz im Child-Pugh-Stadium C gibt. Da eine Verdoppelung der Exposition mit Letrozol nicht mit Sicherheitsbedenken verbunden ist und eine zu geringe Exposition vermieden werden sollte, da für die Wirksamkeit gezeigt wurde, dass sie dosisabhängig ist, kam der CHMP zu dem Schluss, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich ist, aber dass in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis eingefügt werden sollte.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Bezüglich des prämenopausalen endokrinen Status stellte der CHMP fest, dass zwar keine klinischen Prüfungen durchgeführt wurden, die die Sicherheit oder Wirksamkeit von Femara bei prämenopausalen Frauen untersuchten, dass es aber Sicherheitsgründe gibt, prämenopausale oder sogar perimenopausale Frauen nicht mit Letrozol zu behandeln. Letrozol hemmt das Enzym, das an der Synthese von Östrogenen beteiligt ist, die für die richtige embryonale und fetale Entwicklung notwendig sind. Es ist somit für Letrozol die Möglichkeit absehbar, schädliche Nebenwirkungen auf den Embryo und Fetus auszuüben, wie dies durch Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen bestätigt wurde. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass es erhebliche Sicherheitsbedenken gibt, die Gegenanzeigen bei prämenopausalen Frauen rechtfertigen, speziell bei Frauen mit prämenopausalem endokrinen Status.

Bezüglich eingeschränkter Leberfunktion war der CHMP der Ansicht, dass strikte Gegenanzeigen für Letrozol nicht angebracht sind, da eine potenziell lebensrettende Behandlung mit einem relativ günstigen Sicherheitsprofil darstellt. Darüber hinaus wird für Letrozol keine geringe therapeutische Breite angenommen. Stattdessen nahm der CHMP einen Warnhinweis in Abschnitt 4.4 auf, der feststellt, dass Daten zur Sicherheit bei Patienten mit signifikanter eingeschränkter Organfunktion fehlen.

Bezüglich der präoperativen Anwendung von Letrozol, wenn der Rezeptorstatus negativ oder unbekannt ist, war der CHMP der Meinung, dass Gegenanzeigen nicht nötig sind, da dies bereits in Abschnitt 4.4 hinreichend erklärt ist.

Der CHMP klärte auch die Gegenanzeigen bei Schwangerschaft und Stillzeit, machte die Informationen besser sichtbar und nahm eine Gegenanzeige für bekannte Überempfindlichkeit gegen Letrozol oder einen der sonstigen Bestandteile auf.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP brachte einen Warnhinweis bezüglich des endokrinen Status der Postmenopause ein, da Studien suboptimale Wirksamkeit sowie erhöhte Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse bei Frauen mit perimenopausalem Status zeigten. Bezüglich eingeschränkter Nierenfunktion stellte der CHMP fest, dass es nur sehr begrenzte Informationen über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min gibt, und stimmte somit einer Vorsichtsmaßnahme für diese Patienten zu. Bezüglich eingeschränkter Leberfunktion stellte der CHMP fest, dass kein Signal bezüglich der Sicherheit von Femara bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorhanden war. Da eine Gegenanzeige bei diesen Patienten nicht gerechtfertigt war, fügte der CHMP eine Vorsichtsmaßnahme ein.

Bezüglich der Wirkungen auf die Knochen überprüfte der CHMP-Daten aus Studien, die zeigen, dass die langfristige Anwendung von Femara mit einer deutlich höheren Osteoporoserate und einer deutlich höheren Rate von Knochenbrüchen verbunden ist als bei Tamoxifen (adjuvante Behandlung) oder Placebo (erweiterte adjuvante Behandlung). Frauen mit einer Krankengeschichte von Knochenbrüchen und/oder Osteoporose erfuhren höhere Raten von Knochenbrüchen als Frauen ohne eine solche Geschichte, unabhängig von der Behandlung. Der CHMP fügte daher eine Erklärung über die Wirkungen auf die Knochen im Zusammenhang mit der Anwendung von Femara ein.

Bezüglich des männlichen Brustkrebses stellte der CHMP das Fehlen klinischer Prüfungen oder spezifischer systematischer Untersuchungen über die Anwendung von Femara bei männlichem Brustkrebs fest. Der CHMP verschob die Erklärung von Abschnitt 4.4 auf Abschnitt 5.1. Der CHMP fügte auch einen Warnhinweis ein, dass Östrogene und/oder Tamoxifen Letrozolplasmaspiegel reduzieren können, dadurch seine pharmakologischen Wirkungen reduzieren, und dass die gleichzeitige Verabreichung daher vermieden werden sollte. Eine Erklärung, die sich gegen die Anwendung von Femara für Patienten mit Problemen der Galaktoseintoleranz, des schweren Laktasemangels oder Glukose-Galaktose-Malabsorption aussprach, wurde auch hinzugefügt.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der CHMP überprüfte die mögliche Wechselwirkung einer Reihe von Substanzen, einschließlich Cimetidin und Arzneimittel gegen Krebs, sowie die Rolle von CYP2A6 und CYP3A4 im Stoffwechsel von Letrozol. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass Übersichtsberichte klinischer Datenbanken zur Beurteilung des Risikos von Wechselwirkungen oder zur Beurteilung von Berichten über mangelnde Interaktion unzureichend geeignet sind, und entfernte daher Hinweise auf diese Übersichtsberichte. Schließlich fügte der CHMP eine Erklärung ein, in der er sich gegen die gleichzeitige Gabe von Femara und Tamoxifen, anderen Antiöstrogenen oder Östrogenen aussprach.

Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit

Der CHMP nahm das Fehlen ausreichender klinischer Prüfungen bei schwangeren Frauen zur Kenntnis, und dass in Einzelfällen bei schwangeren Frauen Geburtsfehler berichtet wurden, die gegenüber Femara exponiert waren, während nichtklinische Studien zeigten, dass Letrozol embryotoxisch und fetotoxisch ist. Der CHMP war auch der Meinung, dass Besorgnis über reduzierte Wirksamkeit von Letrozol bei prämenopausalen oder perimenopausal Frauen besteht. Der CHMP stellte auch die Einschränkungen der Schwangerschaftsverhütungsmittel fest und kam daher zu dem Schluss, dass der postmenopausale Status vor Beginn und während der Behandlung mit Femara vollständig etabliert sein muss, und dass Femara nicht bei Frauen angewendet werden