

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Femara και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Femara περιέχει έναν αναστολέα αρωματάσης, τη λετροζόλη, που αναστέλλει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Το Femara εγκρίθηκε για πρώτη φορά στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) το 1996 και διατίθεται υπό μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 2,5 mg. Το Femara είναι εγκεκριμένο για διάφορες ενδείξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εξέλιξη της νόσου. Το Femara συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων προς εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με αυτά, λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το ως άνω αναφερόμενο προϊόν. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να εξομαλυνθούν οι εν λόγω αποκλίσεις και, κατ' επέκταση, να εναρμονιστούν οι πληροφορίες του προϊόντος (PI) σε ολόκληρη την Ευρώπη.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

1) Ενισχυτική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς διηθητικό καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.

Η CHMP επεσήμανε τη βασική μελέτη BIG 1-98 της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης Καρκίνου του Μαστού (IBCSG-International Breast Cancer Study Group) και της μητρικής οργάνωσης BIG (Breast International Group) σχετικά με την ένδειξη της ενισχυτικής θεραπείας, η οποία απέκλειε συγκεκριμένα τη συμμετοχή ασθενών χωρίς επιβεβαιωμένη διάγνωση διηθητικού καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, δεν είχαν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) ή λοβώδες καρκίνωμα in situ (LCIS). Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η διατύπωση ήταν σύμφωνη προς αυτήν που χρησιμοποιείται στις περισσότερες εγκεκριμένες σε εθνικό επίπεδο ΠΧΠ.

2) Παρατεταμένη ενισχυτική θεραπεία ορμονοεξαρτώμενου διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγούμενη βασική ενισχυτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια.

Η CHMP έκρινε τεκμηριωμένο τον όρο «ορμονοεξαρτώμενος», καθώς η λετροζόλη δεν έχει καταδείξει αποτελεσματικότητα στον αρνητικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού. Η CHMP έκρινε επίσης ότι, βάσει μελετών στις οποίες οι ασθενείς είχαν λάβει λετροζόλη μετά από 5 χρόνια ενισχυτικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη, οι πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη ήταν τεκμηριωμένες. Σε ό,τι αφορά τον όρο «διηθητικός», δεν αποτελεί συνήθη πρακτική να συνταγογραφούνται αναστολείς της αρωματάσης σε ασθενείς χωρίς διηθητικό στοιχείο. Δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη σε ασθενείς με DCIS ή LCIS σχετικά με τη χρήση παρατεταμένης ενισχυτικής θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης μετά τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη και, ως εκ τούτου, δεν προκύπτει διαφορετικός μηχανισμός δράσης μεταξύ παρατεταμένης ενισχυτικής θεραπείας και απλής ενισχυτικής θεραπείας. Συνεπεία τούτου, η CHMP θεώρησε τεκμηριωμένη την συμπερίληψη του όρου «διηθητικός» στην ένδειξη. Η CHMP επεσήμανε, επίσης, ότι η διατύπωση ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση προς αυτήν που χρησιμοποιείται στις περισσότερες εγκεκριμένες σε εθνικό επίπεδο ΠΧΠ.

3) Θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Η CHMP έκρινε την εν λόγω ένδειξη επαρκώς τεκμηριωμένη και επεσήμανε ότι η διατύπωση ήταν σύμφωνη προς αυτήν που χρησιμοποιείται στις περισσότερες εγκεκριμένες σε εθνικό επίπεδο ΠΧΠ.

4) Προχωρημένος καρκίνος μαστού μετά από υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου, σε γυναίκες που έχουν μεταβεί φυσιολογικά ή τεχνητά σε μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση και έχουν στο παρελθόν υποβληθεί σε αντι-οιστρογονική θεραπεία.

Η CHMP έκρινε την ένδειξη επαρκώς τεκμηριωμένη καθώς και ότι η επιβεβαίωση της μετεμμηνοπαυσιακής ενδοκρινικής κατάστασης των γυναικών πριν από την έναρξη της θεραπείας για λόγους αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι δικαιολογημένη, διότι οι μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι γυναίκες που έχουν μεταβεί τεχνητά σε εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ενδέχεται να

μη βρίσκονται σε μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα ήταν μειωμένη και παρουσιάστηκαν αυξημένα ποσοστά εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, καθώς η περιεμμηνοπαυσιακή τους κατάσταση δεν ήταν ικανή να καταστείλει το σύστημα ανατροφοδότησης της σύνθεσης των οιστρογόνων. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λετροζόλη λόγω κινδύνου εμβρυοτοξικότητας. Η CHMP επεσήμανε, επίσης, ότι η διατύπωση ήταν σε μεγάλο βαθμό σύμφωνη προς τις εθνικά εγκεκριμένες ΠΧΠ.

5) Νέο-ενισχυτική θεραπεία καρκίνου του μαστού αρνητικού στον HER-2 με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες δεν είναι επιδεκτικές σε χημειοθεραπεία και για τις οποίες δεν ενδείκνυται άμεση χειρουργική επέμβαση.

Η ένδειξη «νέο-ενισχυτική (προεγχειρητική) θεραπεία» ήταν αυτή που παρουσίασε τη μεγαλύτερη απόκλιση μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων ΠΧΠ, δεδομένου ότι σε ορισμένα κράτη μέλη εγκρίθηκε το 2001 ενώ σε άλλα αποσύρθηκε, κυρίως επειδή η νέο-ενισχυτική ενδοκρινική θεραπεία δεν είχε ακόμα επικυρωθεί και επειδή τα αποτελέσματα της βασικής ενισχυτικής μελέτης δεν ήταν ακόμα διαθέσιμα. Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και έκρινε ότι η λετροζόλη κατέδειξε σημαντική υπεροχή έναντι της ταμοξιφαίνης στα ποσοστά κλινικής απόκρισης, στα ποσοστά μαστογραφικής απόκρισης, στα ποσοστά απόκρισης στο υπερηχογράφημα του μαστού και στα ποσοστά χειρουργικών επεμβάσεων διατήρησης του μαστού. Η CHMP κατέληξε, συνεπώς, στο συμπέρασμα ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων παρακολούθησης, επαρκούν για την υποστήριξη της ένδειξης της νέο-ενισχυτικής (προεγχειρητικής) θεραπείας για το Femara, με σκοπό, ιδίως, τη συρρίκνωση των θετικών σε ορμονικούς υποδοχείς όγκων ούτως ώστε να καθίστανται εφικτές οι χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού ή να καθίστανται χειρουργήσιμοι οι μη χειρουργήσιμοι όγκοι. Η CHMP προσδιόρισε τον πληθυσμό-στόχο ασθενών: γυναίκες διαπιστωμένης μετεμμηνοπαυσιακής κατάστασης και ασθενείς με θετικούς σε οιστρογονικούς υποδοχείς όγκους, ασθενείς με όγκο αρνητικό στο HER-2 (ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2), ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν ή αρνούνται να υποβληθούν σε νέο-ενισχυτική χημειοθεραπεία καθώς και ασθενείς για τους οποίους η άμεση χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί επιλογή.

Συμπερασματικά, ενέκρινε τις ακόλουθες εναρμονισμένες ενδείξεις για το Femara:

«Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- *Ενισχυτική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς διηθητικό καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.*
- *Εκτεταμένη ενισχυτική θεραπεία ορμονοεξαρτώμενου διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγούμενη βασική ενισχυτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια.*
- *Θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο προχωρημένο καρκίνο του μαστού.*
- *Προχωρημένος καρκίνος μαστού μετά από υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου, σε γυναίκες που έχουν μεταβεί φυσιολογικά ή τεχνητά σε μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση και έχουν στο παρελθόν υποβληθεί σε αντι-οιστρογονική θεραπεία.*
- *Νέο-ενισχυτική θεραπεία καρκίνου του μαστού αρνητικού στον HER-2 με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες δεν είναι επιδεκτικές σε χημειοθεραπεία και για τις οποίες δεν ενδείκνυται άμεση χειρουργική επέμβαση.*

Η αποτελεσματικότητα δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς με αρνητικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού».

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP ενέκρινε την ημερήσια δόση των 2,5 mg σε ενήλικες, βάσει αρκετών μελετών προσδιορισμού της δόσης. Σε ό,τι αφορά τη χρήση του φαρμάκου σε ηλικιωμένους, η CHMP δεν έκρινε απαραίτητη την προσαρμογή της δόσης, κατόπιν των αναλύσεων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που διεξήχθησαν για όλες τις βασικές μελέτες με το Femara. Σε ό,τι αφορά τη διάρκεια της θεραπείας, η CHMP έκρινε ότι οι μελέτες καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με το Femara πρέπει να συνεχίζεται έως ότου γίνει ορατή η περαιτέρω εξέλιξη της νόσου. Σε ό,τι αφορά την ενισχυτική και την παρατεταμένη ενισχυτική θεραπεία, οι μελέτες δείχνουν ότι κατά τη μέση διάρκεια θεραπείας πέντε ετών η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε. Σε ό,τι αφορά τη νεο-ενισχυτική θεραπεία, πρόσφατες μελέτες για τη διάρκεια της θεραπείας καταδεικνύουν ότι τα ποσοστά απόκρισης είναι υψηλότερα, ότι οι ασθενείς οι οποίοι είναι κατάλληλοι για χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού στους 4-8 μήνες είναι περισσότεροι (με πολύ μικρό αυξητικό όφελος πέρα από το διάστημα αυτό) και ότι η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας είναι 4-6 μήνες. Σε ό,τι αφορά τα παιδιά, ο διηθητικός καρκίνος του μαστού είναι εξαιρετικά σπάνιος σε παιδιά και εφήβους, ωστόσο έχουν αναφερθεί περιστατικά. Ελλείψει κλινικών δοκιμών, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Femara στον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν είναι

τεκμηριωμένες. Αναφορικά με τη νεφρική δυσλειτουργία, η CHMP εξέτασε τη διαθέσιμη έκθεση για τη φαρμακοκινητική και παρατήρησε ότι η λετροζόλη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, η δε αναφερθείσα νεφρική κάθαρση είναι χαμηλότερη από 5%. Η CHMP επεσήμανε ότι ενώ η απέκκριση των μεταβολιτών αναμένεται να είναι βραδύτερη σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι το γεγονός αυτό δεν επηρέασε την εικόνα ασφάλειας ούτε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν απαιτούνται ειδικές προειδοποιήσεις ούτε συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με $\text{CrCl} \geq 10 \text{ ml/min}$. Σε ό,τι αφορά την ηπατική δυσλειτουργία, η CHMP επεσήμανε ότι μελέτες καταδεικνύουν ότι το Femara είναι ασφαλές στην ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, ωστόσο, η εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρά εξασθενημένη ηπατική λειτουργία, σε μη καρκινοπαθείς ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή/και με ηπατική ανεπάρκεια σταδίου C κατά Child-Pugh είναι περιορισμένη. Επειδή ο διπλασιασμός της έκθεσης σε λετροζόλη δεν συνδέεται με ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και επειδή η ανεπαρκής έκθεση πρέπει να αποφεύγεται (αφού η αποτελεσματικότητα αποδείχτηκε δοσοεξαρτώμενη), η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο έκρινε απαραίτητη την προσθήκη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Σε ό,τι αφορά την προεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση, η CHMP επεσήμανε ότι παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Femara σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για λόγους ασφάλειας δεν πρέπει να χορηγείται θεραπεία με λετροζόλη σε προεμμηνοπαυσιακές ή ακόμα και σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η λετροζόλη αναστέλλει το ένζυμο που συμμετέχει στη σύνθεση των οιστρογόνων, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου. Κατά συνέπεια, η λετροζόλη ενδέχεται να προκαλέσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο, όπως επιβεβαιώθηκε από μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια οι οποίες καθιστούν την αντένδειξη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και, ιδίως, σε γυναίκες προεμμηνοπαυσιακής ενδοκρινικής κατάστασης δικαιολογημένη.

Σε ό,τι αφορά την ηπατική δυσλειτουργία, η CHMP δεν έκρινε απαραίτητη τη διατύπωση αυστηρής αντένδειξης για τη λετροζόλη, η οποία αποτελεί δυνητικά σωτήρια θεραπεία με σχετικά ευνοϊκή εικόνα ασφάλειας. Επιπλέον, η λετροζόλη δεν θεωρείται φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη. Αντ' αυτού η CHMP συμπεριέλαβε στην παράγραφο 4.4 μια προειδοποίηση στην οποία δηλώνεται ότι τα δεδομένα ασφάλειας για ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία του οργάνου είναι ανεπαρκή.

Σε ό,τι αφορά την προεγχειρητική χρήση της λετροζόλης σε περίπτωση που η κατάσταση του υποδοχέα είναι αρνητική ή άγνωστη, η CHMP έκρινε ότι η διατύπωση αντένδειξης δεν είναι απαραίτητη, καθώς αυτή διευκρινίζεται ήδη επαρκώς στην παράγραφο 4.4.

Η CHMP αποσαφήνισε επίσης τις αντενδείξεις κατά την κύηση και τη γαλουχία, καθιστώντας τις πληροφορίες περισσότερο ορατές, συμπεριέλαβε δε αντένδειξη για τους ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη λετροζόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP προσέθεσε προειδοποίηση σχετικά με τη μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση, καθώς μελέτες κατέδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα, αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων σε γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Σε ό,τι αφορά τη νεφρική δυσλειτουργία, η CHMP επεσήμανε ότι υπάρχουν πολύ λίγες πληροφορίες για ασθενείς των οποίων η κάθαρση κρεατινίνης είναι κάτω από 10 ml/min και, ως εκ τούτου, συμφώνησε στη διατύπωση προφύλαξης για τους εν λόγω ασθενείς. Σε ό,τι αφορά την ηπατική δυσλειτουργία, η CHMP επεσήμανε ότι δεν προέκυψε σήμα περί της ασφάλειας του Femara σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Παρότι η αντένδειξη για τους εν λόγω ασθενείς δεν ήταν δικαιολογημένη, η CHMP διατύπωσε προφύλαξη.

Σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις στα οστά, η CHMP εξέτασε δεδομένα από μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν ότι η μακροχρόνια χρήση του Femara συνδέεται με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό οστεοπόρωσης και με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό οστικών καταγμάτων σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (ενισχυτική θεραπεία) ή με το εικονικό φάρμακο (παρατεταμένη ενισχυτική θεραπεία). Οι γυναίκες με ιστορικό καταγμάτων ή/και οστεοπόρωσης παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά οστικών καταγμάτων σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ανάλογο ιστορικό, ανεξαρτήτως θεραπείας. Ως εκ τούτου, η CHMP προσέθεσε μια διατύπωση αναφορικά με τις επιδράσεις στα οστά που σχετίζονται με τη χρήση του Femara.

Σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του μαστού σε άνδρες, η CHMP επεσήμανε την έλλειψη κλινικών δοκιμών ή ειδικής συστηματικής διερεύνησης της χρήσης του Femara σε άνδρες με καρκίνο του

μαστού. Η CHMP μετέφερε τη διατύπωση από την παράγραφο 4.4 στην παράγραφο 5.1. Η CHMP προσέθεσε, επίσης, προειδοποίηση σύμφωνα με την οποία τα οιστρογόνα ή/και η ταμοξιφαίνη ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της λετροζόλης στο πλάσμα, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη φαρμακολογική της δράση και, ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση αντενδείκνυται. Προστέθηκε, επίσης, διατύπωση η οποία συνιστά τη μη χρήση του Femara σε ασθενείς με προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με σοβαρή έλλειψη λακτάσης ή με κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η CHMP εξέτασε την πιθανότητα αλληλεπίδρασης διάφορων ουσιών, περιλαμβανομένης της σιμετιδίνης και άλλων αντικαρκινικών παραγόντων, καθώς και τον ρόλο των CYP2A6 και CYP3A4 στον μεταβολισμό της λετροζόλης. Η CHMP έκρινε ότι ο έλεγχος των κλινικών βάσεων δεδομένων δεν είναι επαρκής για την εκτίμηση του κινδύνου αλληλεπιδράσεων ή για την αξιολόγηση εκθέσεων περί απουσίας αλληλεπιδράσεων και, ως εκ τούτου, διέγραψε τις παραπομπές στους εν λόγω ελέγχους. Τέλος, η CHMP προσέθεσε διατύπωση συνιστώντας τη μη συγχωρήγηση του Femara με ταμοξιφαίνη, με άλλα αντι-οιστρογόνα ή οιστρογόνα.

Παράγραφος 4.6 – Κύηση και γαλουχία

Η CHMP επεσήμανε την έλλειψη επαρκών κλινικών δοκιμών σε έγκυες γυναίκες καθώς και την ύπαρξη μεμονωμένων περιστατικών γενετικών βλαβών σε έγκυες γυναίκες που έχουν εκτεθεί στο Femara, σημείωσε δε ότι μη κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ότι η λετροζόλη είναι εμβρυοτοξική. Η CHMP εξέφρασε και την ανησυχία της ως προς τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της λετροζόλης σε προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η CHMP επεσήμανε επίσης τα περιορισμένα μέτρα πρόληψης της εγκυμοσύνης και, ως εκ τούτου, έκρινε ότι η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση πρέπει να έχει εξ ολοκλήρου επέλθει πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Femara, καθώς και ότι το Femara δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες οι οποίες δεν έχουν πλήρως μεταβεί σε μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση.

Άλλες παράγραφοι

Για τις υπόλοιπες παραγράφους, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση με βάση τις εθνικά εγκεκριμένες ΠΧΠ, παρά το γεγονός ότι πραγματοποιήθηκαν ήσσονες τροποποιήσεις. Ειδικότερα, στην παράγραφο 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες, η διατύπωση συμπύχθηκε και συνοψίστηκε σημαντικά. Ο πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταρτίστηκε με βάση την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ, αρκετές δε ανεπιθύμητες ενέργειες μεταφέρθηκαν σε καταλληλότερη κατηγορία οργανικού συστήματος. Όσον αφορά την περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, η CHMP συμφώνησε στον διαχωρισμό των μεταστατικών, των ενισχυτικών και των παρατεταμένων ενισχυτικών ενδείξεων. Όσον αφορά την παράγραφο 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, η διατύπωση συμπύχθηκε σημαντικά ώστε να εστιάζει σε πληροφορίες που αφορούν τον συνταγογράφο για τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Προστέθηκε δήλωση σχετικά με τη μη ύπαρξη μελετών για τη χρήση του Femara σε άνδρες με καρκίνο του μαστού.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Σκοπός της παρούσας διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης. Αφού έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, τις εκθέσεις αξιολόγησης του εισηγητή και του συνεισηγητή, καθώς και τις επιστημονικές συζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Femara και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική.

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας αξιολογήθηκαν με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Femara και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.