

II lisa

***Euroopa Ravimiameti teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste
kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused***

Teaduslikud järeldused

Femara ja sarnaste nimetustega ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Femara sisaldab letrosooli, mis on aromataasi inhibiitor ja inhibeerib androgeenide konverteerimist östrogeenideks. Femara kiideti Euroopa Liidus esmakordselt heaks 1996. aastal ning ravimit turustatakse 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletina. Femara on heaks kiidetud mitmeks rinnavähi raviga seotud näidustuseks progresseeruva haigusega postmenopausis naistel. Femara lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite loetellu, sest selle ravimi kohta on liikmesriikides vastu võetud erinevad müügiloo otsused. Seetõttu algatati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30(2) kohane esildis, et kõrvaldada lahknevused ja ühtlustada ravimiteave kogu Euroopa Liidus.

Lõik 4.1 – Näidustused

1) Varase hormoonretseptor-positiivse invasiivse rinnavähiga postmenopausis naiste adjuvantravi.

Inimravimite komitee hindas adjuvantravi näidustuse keskset uuringut BIG 1-98, mida koordineerisid koostöörühm IBCSG (International Breast Cancer Study Group, rahvusvaheline rinnavähi uurimisrühm) ja põhiorganisatsioon BIG (Breast International Group, mittetulunduslik akadeemiline rinnavähi uuringute organisatsioon). Uuringust olid eelkõige välja jäetud patsiendid, kellel ei olnud kinnitatud invasiivse rinnavähi diagnoosi. Peale selle ei ole tehtud ühtegi rinna duktaalse kartsinoomi mitteinvasiivse vormiga (DCIS) või rinna lobulaarse kartsinoomi mitteinvasiivse vormiga (LCIS) patsientide uuringut. Inimravimite komitee märkis ka, et sõnastus ühtis enamiku riiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastustega.

2) Nende hormoonsõltuva invasiivse rinnavähiga postmenopausis naiste laiendatud adjuvantravi, kes on varem saanud 5 aastat standardset adjuvantravi tamoksifeeniga.

Inimravimite komitee pidas õigeks termini „hormoonsõltuv“ kasutamist, sest letrosool ei ole efektiivne hormoonretseptor-negatiivse rinnavähi suhtes. Tuginedes uuringutele, kus letrosooli manustati pärast 5-aastast adjuvantravi tamoksifeeniga, pidas komitee põhjendatuks ka tamoksifeeni ravi kestuse teavet. Termin „invasiivne“ on tähtis, sest tavaliselt ei määrata aromataasi inhibiitoreid patsientidele, kelle haigus ei ole invasiivne. DCIS-i ja LCIS-i korral ei ole tehtud uuringuid laiendatud adjuvantravi kohta aromataasi inhibiitoritega pärast tamoksifeeni kasutamist ega ole põhjust eeldada, et laiendatud adjuvantravi toimemehhanism erineks adjuvantravist. Seetõttu peab inimravimite komitee õigeks kvalifitseerida näidustuseks „invasiivne“. Inimravimite komitee märkis ka, et sõnastus ühtis enamiku riiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastustega.

3) Hormoonsõltuva kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naiste esmavaliku ravi.

Inimravimite komitee pidas seda näidustust hästi põhjendatuks ja märkis, et sõnastus ühtis enamiku siseriiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastustega.

4) Kaugelearenenud rinnavähk pärast relapsi või haiguse progresseerumist loomuliku või kunstlikult tekitatud postmenopausaalse endokriinse seisundiga naistel, keda on varem ravitud antiöstrogeenidega.

Inimravimite komitee pidas seda näidustust hästi põhjendatuks ning naiste postmenopausaalse endokriinse seisundi kinnitamine enne ravi alustamist on õigustatud nii efektiivsuse kui ka ohutuse seisukohast, sest uuringud on näidanud, et tekitatud menopausiga naistel ei pruugi olla postmenopausaalne endokriinne seisund. Seetõttu ei olnud efektiivsus optimaalne ja tekkis suurel

määral postmenopausaalseid sümptomeid (nagu kuumahood), sest naiste perimenopausaalne seisund ei olnud piisav, et supresseerida östrogeeni sünteesi tagasisideahelat. Lisaks sellele on letrosooli ravi ajal oluline vältida rasedust, sest esineb embrüo- ja lootetoksilisuse oht. Inimravimite komitee märkis ka, et sõnastus ühtis enamiku riiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastustega.

5) Hormoonretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnavähiga postmenopausis naiste neoadjuvantravi, kui keemiaravi ei sobi ja viivitamatu kirurgiline sekkumine ei ole näidustatud.

Neoadjuvantse (operatsioonieelse) ravi näidustus erines riiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes kõige rohkem, sest mõnedes riikides kiideti see heaks juba 2001. aastal ja teistes lükati taotlus tagasi põhiliselt sellepärast, et neoadjuvantne endokriinravi ei olnud sel ajal veel tunnustatud kontseptsioon ning adjuvantravi kesksete uuringute tulemused ei olnud veel kättesaadavad. Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ning leidis, et letrosool on tamoksifeenist oluliselt efektiivsem, sest tekitab rohkem kliinilisi ravivastuseid, mammograafia ravivastuseid, rinnanäärme ultraheli ravivastuseid ja rinda säilitava lõikuse (BCS) ravivastuseid. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et olemasolevad andmed, sealhulgas pikaajalise jälgimise teave, toetavad piisavalt Femara neoadjuvantse (operatsioonieelse) ravi näidustust, mille eesmärk on eelkõige vähendada hormoonretseptor-positiivsete kasvaja suurus, et teha rinda säilitav lõikus või muuta mitteopereeritavad kasvajad opereeritavateks. Inimravimite komitee määratles patsientide sihtrühmadena kindlalt postmenopausaalses staatuses naised ja östrogeenretseptor-positiivsete kasvajatega patsiendid, HER-2-negatiivsete (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor) kasvajatega patsiendid ning patsiendid, kes ei talu või kes keelduvad neoadjuvantsest keemiaravist, samuti patsiendid, keda ei saa viivitamatult opereerida. Kokkuvõtteks võeti Femara kohta vastu järgmised ühtlustatud näidustused:

„Lõik 4.1 – Näidustused

- *Varase hormoonretseptor-positiivse invasiivse rinnavähiga postmenopausis naiste adjuvantravi*
- *Nende hormoonsõltuva invasiivse rinnavähiga postmenopausis naiste laiendatud adjuvantravi, kes on varem saanud 5 aastat standardset adjuvantravi tamoksifeeniga*
- *Hormoonsõltuva kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naiste esmavaliku ravi*
- *Kaugelearenenud rinnavähk pärast relapsi või haiguse progresseerumist loomuliku või kunstlikult tekitatud postmenopausaalse endokriinse seisundiga naistel, keda on varem ravitud antiöstrogeenidega*
- *Hormoonretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnavähiga postmenopausis naiste neoadjuvantravi, kui keemiaravi ei sobi ja viivitamatu kirurgiline ravi ei ole näidustatud*

Hormoonretseptor-negatiivse rinnavähiga patsientidel ei ole ravimi efektiivsus tõendatud.“

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Inimravimite komitee kinnitas täiskasvanutele ööpäevase annuse 2,5 mg, tuginedes mitmele annuse määramise uuringule. Lähtudes kõigist Femara kesksete uuringute efektiivsuse ja ohutuse analüüsides, ei pidanud komitee vajalikuks nõuda annuse kohandamist, kui ravimit kasutatakse eakatel. Ravi kestuse kohta arvas inimravimite komitee, et uuringute põhjal peab ravi Femaraga jätkama seni, kuni ilmneb haiguse jätkuv progresseerumine. Adjuvant- ja laiendatud adjuvantravi kohta näitavad uuringud, et efektiivsus säilis 5 aastase ravi mediaankestuse vältel.

Neoadjuvantravi korral näitavad hiljutised ravikestuse uuringud suuremat ravivastuste määra ja patsientide hulka, kellele sobib rinda säilitava lõikus 4–8 kuu pärast, pikema ajavahemiku kasulikkus on väga väike ja vähim kestus on 4–6 kuud. Laste kohta tuleb märkida, et invasiivne rinnavähk esineb lastel ja noorukitel väga harva, kuid selle kohta on siiski andmeid. Kliiniliste uuringute puudumise tõttu leidis inimravimite komitee, et Femara ohutus ja efektiivsus selles patsientide rühmas ei ole kindlaks tehtud. Neerukahjustuse osas tugines komitee olemasolevale farmakokineetilisele aruandele ning leidis, et letrosooli metabolism toimub peamiselt maksas ja neerude kaudu eritub ainult 5%. Inimravimite komitee märkis, et hoolimata metaboliitide

eemaldamise oodatavast aeglustumisest neerukahjustusega patsientidel näitavad olemasolevad andmed, et see ei mõjuta ravimi ohutusprofiili ega muuda raske neerukahjustusega patsientidel farmakokineetikat. Inimravimite komitee järeldas, et patsientidele, kellel on CrCl ≥ 10 ml/min, ei ole vaja erihoiatusi ega annuse kohandamise soovitusi. Maksakahjustuse kohta nentis komitee, et uuringute põhjal on Femara kerge ja keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral ohutu, kuid kasutamise kogemus on piiratud patsientide korral, kellel on raske maksakahjustus, ilma vähita maksatsirroos ja/või Child-Pugh' skaala C-stadiumis maksapuudulikkus. Kuivõrd letrosooli kahekordne annus ei ole seotud ohutusprobleemidega ja alaannustamist tuleb vältida, sest efektiivsus sõltub annusest, järeldas komitee, et annuse kohandamine ei ole raske maksakahjustusega patsientidel vajalik, kuid lõiku 4.4 lisatakse hoiatus.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Seoses premenopausaalse endokriinse seisundiga märkis komitee, et kuigi premenopausis naistel ei ole tehtud Femara ohutuse ja efektiivsuse kohta kliinilisi uuringuid, ei tohi ohutuse põhjustel premenopausis või isegi perimenopausis naisi letrosooliga ravida. Letrosool inhibeerib embrüo ja loote arenguks vajalike östrogeenide sünteesis osalevat ensüümi. Seetõttu võib letrosoolil olla embrüo ja loote suhtes nähtusid, mida on kinnitanud katsed tiinete rottide ja küülikutega. Inimravimite komitee järeldas, et esinevad märkimisväärsed ohutusprobleemid, mis õigustab ravimi vastunäidustatust premenopausaalsetel naistel, eriti premenopausaalse endokriinse seisundiga naistel.

Seoses maksakahjustusega leidis inimravimite komitee, et range vastunäidustus letrosoolile ei ole kohane, sest ravim on potentsiaalselt elupäästev ja suhteliselt healoomulise ohutusprofiiliga. Lisaks sellele ei ole letrosool kitsa terapeutilise indeksiga. Selle asemel lisas inimravimite komitee hoiatuse lõiku 4.4, väites, et ohutusandmed olulise organikahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Seoses letrosooli operatsioonieelse kasutamisega, kui retseptori staatus on negatiivne või teadmata, pidas inimravimite komitee vastunäidustust mittevajalikuks, sest seda on juba piisavalt selgitatud lõigus 4.4.

Samuti selgitas inimravimite komitee vastunäidustusi raseduse ja imetamise korral, tehes teabe paremini nähtavaks ning lisades vastunäidustusena teadaoleva ülitundlikkuse letrosooli või mis tahes abiaine suhtes.

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee kehtestas hoiatuse seoses postmenopausaalse endokriinse seisundiga, sest uuringud on näidanud mitteoptimaalset efektiivsust ning kõrvalnähtude suurenenud sagedust ja raskusastet perimenopausaalses seisundis naistel. Seoses neerukahjustusega märkis inimravimite komitee, et patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on alla 10 ml/min, on väga vähe teavet. Seetõttu oldi nõus, et nende patsientide korral on vajalik ettevaatus. Seoses maksakahjustusega märkis inimravimite komitee, et ühtegi teadet ei ole edastatud Femara kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientidel. Et nende patsientide suhtes vastunäidustust ei kehtestatud, lisas inimravimite komitee hoiatuse.

Luid mõjutavate toimete kohta tegi inimravimite komitee ülevaate uuringutest, mis näitasid, et pikaajaline Femara kasutamine on seotud osteoporoosi oluliselt suurema esinemismääraga ja oluliselt suurema luumurdude määraga võrreldes tamoksifeeni (adjuvantravi tingimustes) või platseebo (laiendatud adjuvantravi tingimustes) kasutamisega. Sõltumata ravist esines eelnevate luumurdude ja/või osteoporoosiga naistel rohkem luumurde võrreldes sellise anamneesita naistega. Seetõttu lisas inimravimite komitee seisukoha, et Femara kasutamine on seotud luid mõjutavate toimetega.

Meeste rinnanäärmevähiga seoses märkis inimravimite komitee, et Femara kasutamise kohta meeste rinnavähi ravis puuduvad kliinilised uuringud või spetsiifilised süstemaatilised uurimistööd. Inimravimite komitee tõstis selle seisukoha lõigust 4.4 lõiku 5.1. Inimravimite komitee lisas ka

hoiatuse, et östrogeenid ja/või tamoksifeen võivad vähendada letrosooli plasmakontsentratsiooni, vähendades seega ravimi farmakoloogilist toimet. Seetõttu tuleb nende ravimite koos kasutamist vältida. Samuti lisati seisukoht, mis soovitas mitte kasutada Femarat patsientidel, kellel esineb galaktoosi talumatus, raske laktaasipuudus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimravimite komitee vaatas üle võimalikud koostoimed mitmete ravimitega, sealhulgas tsimetidiini ja vähiravimitega, samuti CYP2A6 ja CYP3A4 rolli letrosooli metabolismis. Inimravimite komitee leidis, et kliiniliste andmebaaside ülevaadet ei sobi hästi koostoimete riski hindamiseks või koostoimete puudumise aruannete hindamiseks ning seetõttu eemaldas nende ülevaadete viited. Lõpuks lisas inimravimite komitee seisukoha, mis soovitab mitte kasutada Femarat koos tamoksifeeni, muude antiöstrogeenide või östrogeenidega.

Lõik 4.6 – Rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee tõi välja sobivate kliiniliste uuringute puudumise rasedate naiste kohta ja märkis üksikuid teateid sünnidefektidest Femarat kasutanud rasedatel, kusjuures mittekliinilised uuringud on näidanud, et letrosool on embrüo- ja fetotoksiline. Inimravimite komitee oli ka arvamisel, et letrosooli vähenenud efektiivsus premenopausis ja perimenopausis naistel on probleem. Komitee viitas ka rasestumisvastaste vahendite puudustele ning arvas, et enne Femara kasutamist ja selle kasutamise ajal peab postmenopausaalse seisundi täielikult tuvastama ning Femarat ei tohi kasutada, kui postmenopausaalne seisund ei ole kindlaks tehtud.

Muud lõigud

Ülejäänud lõikude kohta kasutas inimravimite komitee ühtlustatud sõnastust kooskõlas riiklikult tunnustatud ravimi omaduste kokkuvõtetega, kuigi tehti ka väiksemaid parandusi. Eriti lühendati ja tihendati sõnastust lõigus 4.8 – Kõrvaltoimed. Ravimi kõrvaltoimete tabel struktureeriti ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste järgi ning mitmed ravimi kõrvaltoimed paigutati ümber sobivamatesse organsüsteemi klassidesse. Seoses valitud kõrvaltoimete kirjeldusega nõustus komitee eraldama metastaatilise ravi, adjuvantravi ja laiendatud adjuvantravi näidustused. Lõigu 5.1 – Farmakodünaamilised omadused – sõnastust lühendati märkimisväärselt, et keskenduda teabele, mis on oluline ravi määrajale heakskiidetud näidustuste korral. Samuti lisati seisukoht uuringute puudumise kohta Femara kasutamisest meeste rinnavähi ravis.

Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede muutmise alused

Esildismenetluse aluseks oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuste ja pakendi infolehtede ühtlustamine. Lähtudes müügiloo hoidja esitatud andmetest, hindaja ja kaashindaja hindamisaruannetest ning komiteesisestest aruteludest, jõudis inimravimite komitee seisukohale, et Femara ja sarnaste nimetustega ravimite kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Arvestades, et

- selle esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuste ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- müügiloo hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tugineti esitatud dokumentatsioonile ning inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule,

soovitas inimravimite komitee muuta Femara ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.