

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Yhdistynyt kuningaskunta	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	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Femaraa ja muita kaupanimiä (ks. liite I)

Femara sisältää letrotsolia, aromataasineestäjää, joka estää androgeenien konversiota estrogeeneiksi. Femara hyväksyttiin Euroopan unionissa (EU) alun perin 1996. Sitä on saatavana 2,5 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina. Femaralle on hyväksytty useita käyttöaihteita, jotka liittyvät postmenopausaalisten naisten rintasyövän hoitoon sairauden edetessä. Femara otettiin mukaan valmisteyhteenvetojen yhtenäistämistä vaativien tuotteiden listaan, koska eri jäsenvaltioissa tehdyt, sen myyntilupaa koskevat päätökset eroavat toisistaan huomattavasti. Tämän johdosta käynnistyi direktiivin 2001/83/EY 30(2) artiklan, muutoksineen, mukainen lausuntopyyntömenettely, jonka tarkoitus oli poistaa nämä eroavuudet ja siten yhdenmukaistaa tuotetiedot EU:n alueella.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

1) Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoriposiivisen rintasyövän adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille.

Lääkevalmistekomitea huomioi keskeisen, adjuvanttikäyttöaihetta koskevan tutkimuksen, BIG 1-98, joka oli IBCSG-yhteistyöryhmän (International Breast Cancer Study Group) ja BIG-pääorganisaation (Breast International Group) koordinoima. Tämän tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin nimenomaisesti potilaat, joilla ei ollut varmistettua invasiivisen rintasyövän diagnoosia. Lisäksi DCIS-potilaita (duktaalinen karsinooma *in situ*) tai LCIS-potilaita (lobulaarinen karsinooma *in situ*) koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että useimpien kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen sanamuodot vastasivat toisiaan.

2) Invasiivisen hormoniriippuvaisen rintasyövän jatkettu adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat aiemmin saaneet 5 vuoden ajan standardiadjuvanttihoitoa tamoksifeenilla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että termi "hormoniriippuvainen" puolustaa paikkaansa, sillä letrotsoli ei tehoa hormonireseptorinegatiivisiin rintasyöpiin. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että tamoksifeenihoidon pituus oli oikeutettu niiden tutkimusten perusteella, joissa letrotsolia annettiin viiden vuoden tamoksifeeniadjuvantin käytön jälkeen. Mitä tulee termiin "invasiivinen", aromataasineestäjiä ei tavallisesti määrätä potilaille, joilla ei ole invasiivista komponenttia. Tutkimuksia, joissa olisi käytetty aromataasineestäjiä tamoksifeenihoidon jälkeisenä, jatkettuna DCIS:n tai LCIS:n adjuvanttihoitona, ei ole tehty, eikä ole syytä olettaa, että jatkettuna adjuvanttihoidon yhteydessä vallitseva vaikutusmekanismi eroaisi adjuvanttihoidon vaikutusmekanismista. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaiheen luonnehtiminen termillä "invasiivinen" on perusteltua. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että useimpien kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen sanamuodot vastasivat toisiaan.

3) Pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet rintasyöpään lääkehoitoa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaihe on vakiintunut ja totesi, että useimpien kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen sanamuodot vastasivat toisiaan.

4) Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalisessa endokriinisessa vaiheessa oleville naisille, joiden sairaus on uusiutunut tai etenee ja joita on aikaisemmin hoidettu antiestrogeeneilla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaihe on vakiintunut ja että naisten postmenopausaalisen endokriinisen statuksen varmistaminen ennen hoidon aloittamista on perusteltua sekä turvallisuus- että tehokkuussyistä: Tutkimuksissa on osoitettu, että naisten indusoitu menopausaalinen status ei välttämättä vastaa postmenopausaalista endokriinista statusta. Tästä syystä hoidon teho oli suboptimaalista, ja koska potilaiden perimenopausaalinen status ei ollut riittävä estämään estrogeenisynteesin takaisinkytkentäsilmukkaa, menopausaalisia oireita, kuten kuumia aaltoja, havaittiin suhteellisen yleisesti. Lisäksi on ensiarvoisen tärkeää välttää raskautta letrotsolihoidon aikana embryo- ja fetotoksisuuden riskin vuoksi. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että sanamuoto vastasi suureksi osaksi kansallisesti hyväksyttyjen valmisteyhtenvetojen sanamuotoja.

5) Neoadjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, joilla on hormonireseptoriposiitiivinen, HER-2-negatiivinen rintasyöpä silloin, kun kemoterapia ei sovi hoidoksi ja välitön leikkaus ei ole aiheellinen.

Neoadjuvanttihoitossa (leikkausta edeltävä hoito) oli käyttöaiheena eniten eriyvyyttä kansallisesti hyväksyttyjen valmisteyhtenvetojen välillä. Tämä johtuu siitä, että käyttöaihe hyväksyttiin joissakin jäsenvaltioissa vuonna 2001, mutta hakemus peruutettiin toisissa jäsenvaltioissa lähinnä, koska neoadjuvanttiendokriinihoito ei silloin ollut validoitu konsepti ja koska keskeisen adjuvanttitutkimuksen tulokset eivät vielä olleet saatavilla. Lääkevalmistekomitea arvioi kaiken saatavilla olevan tiedon ja katsoi, että letrotsolin on osoitettu olevan merkitsevästi tamoksifeenia parempi seuraavasti: parempi kliininen vaste, parempi mammografialla mitattu vaste, parempi rinnan ultraäänitutkimuksella mitattu vaste ja rinnan säästävien leikkausten (BCS) määränä mitattu vaste. Siksi lääkevalmistekomitea päätyi siihen johtopäätökseen, että tämän hetkiset tiedot, mukaan lukien pitkän aikavälin seurantatiedot, ovat riittäviä tukemaan Femaran neoadjuvanttikäyttöaihetta (leikkausta edeltävä käyttö) erityisesti, kun tarkoitus on pienentää hormonireseptoriposiitiivisia kasvaimia BCS:n mahdollistamiseksi tai kasvaimien saattamiseksi leikkaushoitoon soveltumattomista siihen soveltuviksi. Lääkevalmistekomitea määritteli kohteena olevan potilasryhmän seuraavasti: naiset, joilla on vahvistettu postmenopausaalinen status ja potilaat, joilla on ER-positiivisia kasvaimia; potilaat, joiden kasvaimet ovat HER-2 (ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) -negatiivisia ja potilaat, jotka eivät siedä neoadjuvanttikemoterapiaa tai kieltäytyvät siitä sekä potilaat, joilla välitön leikkaus ei tule kysymykseen.

Edellä esitetyn perusteella Femaralle hyväksyttiin seuraavat yhdenmukaistetut käyttöaiheet:

"Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

- *Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille.*
- *Invasiivisen hormoniriippuvaisen rintasyövän jatkettu adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat aiemmin saaneet 5 vuoden ajan standardiadjuvanttihoitoa tamoksifeenilla.*
- *Pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet rintasyöpään lääkehoitoa.*
- *Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalisessa endokriinisessa vaiheessa oleville naisille, joiden sairaus on uusiutunut tai etenee ja joita on aikaisemmin hoidettu antiestrogeeneilla.*
- *Neoadjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, joilla on hormonireseptoriposiitiivinen, HER-2-negatiivinen rintasyöpä silloin, kun kemoterapia ei sovi hoidoksi ja välitön leikkaus ei ole aiheellinen.*

Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä."

4.2 Annostus ja antotapa

Useiden annoksenmääritystutkimusten perusteella lääkevalmistekomitea tuki aikuisten 2,5 mg:n vuorokausiannostusta. Ikääntyneillä käytön osalta lääkevalmistekomitea ei katsonut annoksen sovittamista tarpeelliseksi. Komitean kanta perustui Femaran kaikkien keskeisten tutkimusten teho- ja turvallisuusanalyysiin. Hoidon pituuden suhteen lääkevalmistekomitea katsoi, että

Femara-hoitoa tulisi jatkaa, kunnes taudin havaitaan edenneen. Adjuvanttihoidon ja jatkettun adjuvanttihoidon osalta on tutkimuksissa osoitettu hoidon pysyneen tehokkaana 5 vuoden mediaanikeston ajan. Neoadjuvanttihoidon suhteen on viimeaikaisissa hoidon kestoja koskevissa tutkimuksissa osoitettu, että 4–8 hoitokuukauden kohdalla saadaan parantunut hoitovaste ja useammat potilaat tulevat BCS:lle soveltuviksi, että lisähyötyä ei tämän jälkeen juuri havaita ja että hoidon minimikesto on 4–6 kuukautta. Mitä tulee lapsiin, invasiivinen rintasyöpä on äärimmäisen harvinainen lapsilla ja nuorilla; sitä on kuitenkin raportoitu. Kliinisten tutkimusten puuttuessa lääkevalmistekomitea katsoi, että Femaran turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä. Munuaisen vajaatoiminnan osalta lääkevalmistekomitea huomioi saatavilla olevat farmakokineettiset raportit ja huomautti, että letrotsoli poistuu kehosta etupäässä maksametabolian kautta; munuaispuhdistumaksi on raportoitu alle 5 %. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka metaboliittien eliminaation odotetaan olevan hitaampaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saatavilla olevat tiedot osoittavat, että tämä ei vaikuttanut valmisteen turvallisuusprofiiliin eikä muuttanut aineen farmakokinetiikkaa vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei erityisiä varoituksia tai annosten sovittamissuosituksia tarvita potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 10 ml/min. Maksan vajaatoiminnan suhteen lääkevalmistekomitea totesi, että Femaran on tutkimuksissa osoitettu olevan turvallinen lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa mutta että valmisteen käytöstä on vain vähän kokemusta vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, maksakirroosista kärsivillä syöpää sairastamattomilla potilailla, ja/tai C-vaiheen Child-Pugh maksan vajaatoimintaa sairastavilla syöpää sairastamattomilla potilailla. Koska kaksinkertaiselle letrotsoliannokselle altistumiseen ei liity huolenaiheita turvallisuudesta ja koska hoitoannosta pienempiä altistuksia tulisi välttää hoitotehon annosriippuvuudesta johtuen, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei annosten sovittamista tarvita vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mutta katsoi, että kohtaan 4.4 pitäisi lisätä varoitus.

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Premenopausaaliseen endokriiniseen statukseen nähden lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka Femaraa koskevia kliinisiä turvallisuus- tai tehokkuustutkimuksia ei olekaan suoritettu premenopausaalisilla naisilla, on olemassa turvallisuustekijöitä, joiden takia premenopausaalisia tai edes perimenopausaalisia naisia ei pidä hoitaa Femaralla. Letrotsoli inhiboi entsyymiä, joka on mukana estrogeenien synteessissä. Estrogeenejä tarvitaan alkion ja sikiön normaaliin kehittymiseen. Näin ollen letrotsolilla ennustetaan olevan mahdollisia alkioon ja sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia, mikä on varmistettu tiineillä rotilla ja kaneilla. Lääkevalmistekomitea katsoi, että merkittävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet antavat aiheen vasta-aiheisuudelle premenopausaalisilla naisilla – erityisesti naisilla, joilla on premenopausaalinen endokriininen status.

Maksan vajaatoiminnan suhteen lääkevalmistekomitea katsoi, että tiukka vasta-aiheisuus letrotsolille ei ole asianmukaista, sillä valmisteen tarjoama mahdollisesti potilaan hengen pelastavan hoidon suhteellisen vaarattomasti. Letrotsolin terapeuttisen indeksin ei myöskään katsota olevan kapean. Lääkevalmistekomitea lisäsi sen sijaan kohtaan 4.4 varoituksen, jossa mainitaan, että turvallisuustieto puuttuu merkittävistä elinvaurioista kärsivien potilaiden osalta.

Mitä tulee letrotsolin preoperatiiviseen käyttöön silloin, kun reseptoristatus on negatiivinen tai tuntematon, lääkevalmistekomitea katsoi, että vasta-aiheisuus on tarpeetonta, sillä asiaa on jo selvitetty riittävästi kohdassa 4.4.

Lääkevalmistekomitea selvensi myös raskautta ja imetystä koskevia vasta-aiheisuuksia tekemällä nämä tiedot näkyvämmiksi. Se lisäsi myös vasta-aiheeksi yliherkkyyden letrotsolille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkevalmistekomitea lisäsi postmenopausaalista endokriinista statusta koskevan varoituksen, koska tutkimuksissa on perimenopausaalisia naisia hoidettaessa saatu näyttöä suboptimaalisesta hoitotehosta sekä lisääntyneistä ja vakavammanlaatuisista haittatapahtumista. Munuaisten

vajaatoiminnan suhteen lääkevalmistekomitea totesi, että saatavilla on erittäin vähän tietoa potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ja siksi sopi näitä potilaita koskevasta varoituksesta. Maksan vajaatoiminnan suhteen lääkevalmistekomitea katsoi, että Femaran turvallisuutta koskevia seikkoja ei nostettu esiin maksan vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Vaikka vasta-aiheisuus ei näiden potilaiden osalta ollut aiheellista, lääkevalmistekomitea lisäsi asiaa koskevan varoituksen.

Luustoa koskevien vaikutusten suhteen lääkevalmistekomitea tarkasteli tietoja tutkimuksista, joissa osoitettiin Femaran pitkäaikaiskäyttöön liittyvän merkitsevästi enemmän osteoporoosia ja merkittävästi suurempia luunmurtumamääriä tamoksifeeniin (adjuvanttikäyttö) tai lumelääkkeeseen (jatkettu adjuvanttikäyttö) verrattuna. Hoitomuodosta riippumatta naiset, joilla oli tai oli ollut luunmurtumia ja/tai osteoporoosia, saivat useammin luunmurtumia kuin naiset, joilla luunmurtumia ei ollut aiemmin esiintynyt. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea lisäsi Femaran käyttöön liittyviä luustovaikutuksia koskevan lausuman.

Miesten rintasyöpän suhteen lääkevalmistekomitea totesi, että miesten rintasyöpää koskevia kliinisiä tutkimuksia tai systemaattisia tarkasteluja ei ole suoritettu Femaran käyttöön liittyen. Lääkevalmistekomitea siirsi tämän lausuman kohdasta 4.4 kohtaan 5.1. Lääkevalmistekomitea lisäsi myös varoituksen siitä, että estrogeenit ja/tai tamoksifeeni saattavat vähentää letrotsolin plasmapitoisuuksia, mikä johtaa sen farmakologisen vaikutuksen vähenemiseen ja että näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Komitea lisäsi myös lausuman, jossa Femaran käytön välttämistä suositeltiin potilaille, joilla on galaktoosi-intoleranssia, vakavaa laktaasin puutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä.

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitea tarkasteli useiden aineiden mahdollista interaktiota letrotsolin kanssa. Näihin kuuluivat simetidiini ja syöpälääkkeet sekä entsyymien CYP2A6 ja CYP3A4 rooli letrotsolin metaboliassa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että kliinisiä tietokantoja käyttävät katsaukset sopivat huonosti yhteisvaikutusten riskin arviointiin tai raportoitujen puuttuvien yhteisvaikutusriskien arviointiin. Siksi komitea poisti viittaukset näihin katsauksiin. Niinpä lääkevalmistekomitea lisäsi lopuksi lausuman, jossa neuvottiin välttämään Femaran käyttöä samanaikaisesti tamoksifeenin, muiden antiestrogeenien tai estrogeenien kanssa.

Kohta 4.6 – Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Lääkevalmistekomitea totesi sopivien raskailla naisilla tehtyjen tutkimusten puutteen. Se huomioi, että Femaralle altistuneiden raskaana olevien naisten tapauksessa on raportoitu yksittäisiä synnynnäisiä poikkeavuuksia. Ei-kliiniset tutkimukset taas ovat osoittaneet letrotsolin olevan embriotoksista ja fetotoksista. Lääkevalmistekomitea oli myös sitä mieltä, että premenopausaalisten ja perimenopausaalisten naisten letrotsolihoitoon liittyy huolenaihe alentuneesta hoitotehosta. Lääkevalmistekomitea huomioi myös raskauden estovälineiden rajoitukset ja katsoi siksi, että potilaan postmenopausaalinen status on varmistettava täysin ennen Femara-hoidon aloittamista ja sen aikana. Se katsoi myös, että Femaraa ei pitäisi käyttää naisilla, joiden postmenopausaalista statusta ei ole varmistettu täysin.

Muut kohdat

Muissa kohdissa lääkevalmistekomitea käytti kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen mukaista, yhdenmukaistettua sanamuotoa, vaikka pieniä muutoksiakin tehtiin. Erityisesti kohdassa 4.8 – Haittavaikutukset, sanamuotoa lyhennettiin ja tiivistettiin merkittävästi.

Haittavaikutustaulukko muotoiltiin valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeistuksen mukaisesti, ja useita haittavaikutuksia siirrettiin paremmin sopivien elinryhmien alle. Valikoitujen haittavaikutusten suhteen lääkevalmistekomitea sopi metastaattisen käyttöaiheen, adjuvanttikäyttöaiheen ja jatkettun adjuvanttikäyttöaiheen erottamisesta toisistaan. Kohdassa 5.1 – Farmakodynamiikka, sanamuotoa lyhennettiin huomattavasti niin, että teksti keskittyi lääkkeen määrääjän kannalta relevanttiin tietoon hyväksytyistä käyttöaiheista. Myös toteamus miesten rintasyöpää koskevien Femara-tutkimusten puutteesta lisättiin.