

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	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	plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio pakeitimo priežastys

Mokslinės išvados

Bendra Femara ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

Femara sudėtyje yra letrozolo, aromatazės inhibitoriaus, kuris slopina androgenų virtimą estrogenais. Femara yra plėvele dengtos 2,5 mg tabletės, pirmą kartą patvirtintos Europos Sąjungoje (ES) 1996 m. Femara turi keletą patvirtintų indikacijų, susijusių su krūties vėžio gydymu moterims po menopauzės, sergančioms progresavusia liga. Femara buvo įtrauktas į preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką (SmPC) būtina suderinti, sąrašą dėl skirtingų valstybių narių nacionaliniu mastu priimtų sprendimų dėl leidimo išdavimo aukščiau minėtam preparatui. Todėl pradėta kreipimosi pagal 2001/83/EB direktyvos 30 straipsnio 2 dalį procedūra, kuria buvo siekiama panaikinti šiuos skirtumus ir suderinti preparato informaciją (PI) ES.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

1) Adjuvantinis ankstyvo invazinio krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių, gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) nurodė pagrindinį adjuvantinio gydymo indikacijos tyrimą BIG 1-98, kurį bendrai koordinavo Tarptautinė krūties vėžio tyrimų grupė (IBCSG) ir pagrindinė organizacija Tarptautinė krūties vėžio grupė (BIG), į kurį neįtraukti pacientai, kuriems nebuvo patvirtinta invazinio krūties vėžio diagnozė. Be to, neatlikti jokie pacientų, sergančių duktaline karcinoma *in situ* (DCIS) arba lobuline karcinoma *in situ* (LCIS), tyrimai. CHMP taip pat paminėjo, kad formuluotė neprieštarauja daugelyje nacionaliniu mastu patvirtintų SmPC pateiktoms formuluotėms.

2) Tęstinis adjuvantinis nuo hormonų priklausomo invazinio krūties vėžio gydymas postmenopauziniu laikotarpiu moterims, kurioms prieš tai 5 metus taikytas įprastinis adjuvantinis gydymas tamoksifenu.

CHMP požiūriu, sąvoka „nuo hormonų priklausomas“ yra pagrįsta, kadangi letrozolas nėra veiksmingas gydant krūties vėžį, kurio audinyje nėra hormoninių receptorių. CHMP taip pat pateikė nuomonę, kad informacija apie gydymo tamoksifenu trukmę yra pagrįsta remiantis tyrimais, kurių metu letrozolas buvo skiriamas prieš tai 5 metus taikius adjuvantinį gydymą tamoksifenu. Svarstant sąvoką „invazinis“ atkreiptas dėmesys, kad aromatazės inhibitoriai paprastai neskiriami pacientams, sergantiems neinvaziniu vėžiu. Neatlikti jokie pacientų, sergančių DCIS arba LCIS, tyrimai dėl tęstinio adjuvantinio gydymo aromatazės inhibitoriais prieš tai taikius gydymą tamoksifenu, todėl taikant tęstinį adjuvantinį gydymą nebūtina nurodyti kitokio veikimo mechanizmo lyginant jį su adjuvantiniu gydymu. Todėl, CHMP požiūriu, sąvokos „invazinis“ vartojimas indikacijoje yra pagrįstas. CHMP taip pat paminėjo, kad formuluotė neprieštarauja daugelyje nacionaliniu mastu patvirtintų SmPC pateiktoms formuluotėms.

3) Pirmaeilis progresavusio nuo hormonų priklausomo krūties vėžio gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu.

CHMP požiūriu, ši indikacija yra tinkamai suformuluota ir paminėjo, kad formuluotė neprieštarauja daugelyje nacionaliniu mastu patvirtintų SmPC pateiktoms formuluotėms.

4) Progresavusio krūties vėžio gydymas esant endokrininei būklei po natūralios arba dirbtiniu būdu sukeltos menopauzės moterims, kurios anksčiau buvo gydytos antiestrogenais, tuo atveju, jeigu vėžys atsinaujino arba progresuoja.

CHMP požiūriu, ši indikacija yra tinkamai suformuluota ir moters postmenopauzinės endokrininės būklės patvirtinimas prieš pradedant gydymą yra pagrįstas veiksmingumo ir saugumo požiūriu, nes tyrimai parodė, kad moterims, kurioms menopauzė buvo sukelta dirbtiniu būdu, gali nepasireikšti postmenopauzinė endokrininė būklė. Todėl veiksmingumas nebuvo pakankamas ir pasireiškė tokie ryškūs menopauzės simptomai kaip karščio bangos, kadangi jų perimenopauzinė būklė buvo nepakankama, kad nuslopintų estrogenų sintezės grįžtamąjį ryšį. Be to, gydymo letrozolu metu būtina apsauga nuo nėštumo dėl embriotoksiškumo ir fetotoksiškumo pavojaus. CHMP taip pat paminėjo, kad formuluotė didžia dalimi neprieštarauja nacionaliniu mastu patvirtintose SmPC pateiktoms formuluotėms.

5) Neoadjuvantinis krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių ir nėra HER-2 receptoriaus, gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu, kai negalima taikyti chemoterapijos ir nebūtina daryti skubios operacijos.

Neoadjuvantinio (priešoperacinio) gydymo indikacija labiausiai skyrėsi nacionaliniu mastu patvirtintose SmPC, kadangi ji buvo patvirtinta kai kuriose valstybėse narėse 2011 metais, bet vaisto skyrimo esant šiai indikacijai nepatvirtino kitos šalys, pirmiausia todėl, kad tuo metu neoadjuvantinis endokrininis gydymas nebuvo patvirtintas, o pagrindinio adjuvantinio gydymo tyrimo rezultatai dar nebuvo gauti. CHMP peržiūrėjo visus turimus duomenis ir pateikė nuomonę, kad letrozolas yra daug pranašesnis už tamoksifeną pagal klinikinio atsako dažnį, mamografijos tyrimo ir ultragarso tyrimo rezultatus bei pagal atliekamų krūtų tausojančių operacijų (BCS) dažnį. Todėl CHMP nusprendė, kad šiuo metu turimi duomenys, įskaitant ilgalaikio stebėjimo rezultatus, yra pakankami, kad būtų galima pagrįsti neoadjuvantinio gydymo Femara indikaciją, ypač siekiant sumažinti navikų, kuriuose yra hormoninių receptorių, dydį, kad būtų galima atlikti BCS arba operuoti tuos navikus, kurie buvo neoperuoti. CHMP apibrėžė tikslinę pacientų grupę, kurią sudaro moterys postmenopauziniu laikotarpiu, pacientai, kurių navikuose yra estrogenų receptorių (ER), pacientai, kurių navikuose nėra HER-2 receptoriaus (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2), ir pacientai, kurie netoleruoja arba atsisakė neoadjuvantinės chemoterapijos bei pacientai, kuriems negalima daryti skubios operacijos.

Taigi, priimtos šios suderintos Femara indikacijos:

" 4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

- *Adjuvantinis ankstyvo invazinio krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių, gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu.*
- *Tęstinis adjuvantinis nuo hormonų priklausomo invazinio krūties vėžio gydymas postmenopauziniu laikotarpiu moterims, kurioms prieš tai 5 metus taikytas įprastinis adjuvantinis gydymas tamoksifenu.*
- *Pirmaeilis progresavusio nuo hormonų priklausomo krūties vėžio gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu.*
- *Progresavusio krūties vėžio gydymas esant endokrininei būklei po natūralios arba dirbtiniu būdu sukeltos menopauzės moterims, kurios anksčiau buvo gydytos antiestrogenais, tuo atveju, jeigu vėžys atsinaujina arba progresuoja.*
- *Neoadjuvantinis krūties vėžio, kuriame yra hormoninių receptorių ir nėra HER-2 receptoriaus, gydymas moterims postmenopauziniu laikotarpiu, kai negalima taikyti chemoterapijos ir nebūtina daryti skubios operacijos.*

Krūties vėžio, kurio audinyje hormoninių receptorių nėra, gydymo šiuo vaistiniu preparatu veiksmingumas neįrodytas."

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP patvirtino 2,5 mg paros dozę suaugusiems remdamasis keliais dozės nustatymo tyrimais. CHMP nuomone, vyresnio amžiaus pacientėms dozės keisti nereikia atsižvelgiant į veiksmingumo ir saugumo analizę, atliktą visų pagrindinių Femara tyrimų metu. CHMP požiūriu, analizuojant gydymo trukmę tyrimai parodė, kad gydymas Femara turėtų būti tęsiamas tol, kol naviko

progresavimas tampa akivaizdus. Analizuojant adjuvantinio ir tęstinio adjuvantinio gydymo poveikį tyrimai parodė, kad preparatas buvo veiksmingas, kai gydymo trukmės mediana buvo 5 metai. Analizuojant neoadjuvantinio gydymo poveikį naujausi tyrimai, kurių metu buvo tirta gydymo trukmė, patvirtino, kad didesnis atsako dažnis ir didesnis pacientų, kuriems galima atlikti BCS, skaičius nustatomas po 4–8 mėnesių, o esant ilgesnei gydymo trukmei pastebėtas tik labai nedidelis šių rodiklių padidėjimas ir minimali gydymo trukmė yra 4–6 mėnesiai. Invazinis krūties vėžys vaikams ir paaugliams diagnozuojamas itin retai, tačiau yra buvę tokių atvejų. Kadangi nėra klinikinių tyrimų, CHMP pateikė išvadą, kad Femara saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje nėra ištirtas. Analizuojant inkstų funkcijos sutrikimus CHMP, remdamasis turima ataskaita apie farmakokinetines savybes, pastebėjo, kad letrozolas daugiausia pasišalina per kepenis, o inkstų klirensas yra mažesnis kaip 5%. CHMP pabrėžė, kad nors metabolitų pasišalinimas turėtų būti lėtesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turimi duomenys rodo, kad tai nedaro įtakos saugumo charakteristikoms ir nekeičia farmakokinetinių savybių pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu. CHMP priėjo prie išvados, kad nebūtina pateikti jokių specialių įspėjimų ar dozės keitimo rekomendacijų pacientams, kurių CrCl $\geq$ 10 ml/min. Analizuojant kepenų funkcijos sutrikimus CHMP pastebėjo, kad, tyrimų duomenimis, Femara yra saugus vartoti pacientams, sergantiems lengvu arba vidutiniu kepenų nepakankamumu, bet duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, ir vėžiu nesergantiems pacientams, kuriems diagnozuota kepenų cirozė ir (arba) Child-Pugh C klasės kepenų nepakankamumas, yra nedaug. Kadangi padvigubinus letrozolo ekspoziciją jo saugumas nesumažėja ir reikėtų vengti pernelyg didelės ekspozicijos, nes veiksmingumas priklauso nuo suvartojamos dozės, CHMP priėjo prie išvados, kad nebūtina nustatyti atskiros dozės pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, tačiau 4.4 skyriuje reikia pateikti įspėjimą.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Analizuojant premenopauzinę endokrininę būklę CHMP pabrėžė, kad, nors buvo atlikti klinikiniai Femara saugumo ir veiksmingumo tyrimai moterims premenopauziniu laikotarpiu, dėl tam tikrų su saugumu susijusių priežasčių letrozolu negalima gydyti moterų premenopauziniu ar net perimenopauziniu laikotarpiu. Letrozolas slopina fermentą, dalyvaujantį estrogenų sintezėje, kurie yra būtini tinkamam embriono ir vaisiaus vystymuisi. Todėl manoma, kad letrozolas gali daryti neigiamą poveikį embrionui ir vaisiui. Tai patvirtino tyrimai su nėščiomis žiurkėmis ir triušiais. CHMP pateikė išvadą, kad dėl reikšmingų saugumo aspektų premenopauzinis laikotarpis yra kontraindikacija moterims, ypač toms, kurioms nustatyta premenopauzinė endokrininė būklė.

Kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams, CHMP nuomone, letrozolo, kuris yra galimai gyvybę gelbėjantis gydymo būdas su gana palankiomis saugumo charakteristikomis, griežtai kontraindikuoti nederėtų. Be to, letrozolo terapinis indeksas nėra siauras. Todėl CHMP į 4.4 skyrių įtraukė įspėjimą, kuriame teigiama, kad duomenų apie saugumą pacientams, sergantiems sunkiais organų sutrikimais, nepakanka.

Jeigu nežinoma apie receptorių buvimą arba jų nėra, CHMP nuomone, nebūtina nurodyti vartojimo prieš operaciją kontraindikacijos, kadangi tai jau pakankamai paaiškinta 4.4 skyriuje.

CHMP taip pat paaiškino nėštumo ir žindymo kontraindikacijas taip, kad informacija būtų labiau pastebima, ir įtraukė kontraindikaciją dėl padidėjusio jautrumo letrozolui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CHMP įtraukė įspėjimą dėl postmenopauzinės endokrininės būklės, kadangi tyrimai parodė, jog moterims perimenopauziniu laikotarpiu gydymas ne visai veiksmingas, pasireiškia daugiau ir sunkesnių nepageidaujamų reiškinių. Dėl inkstų funkcijos sutrikimų CHMP pabrėžė, kad informacijos apie pacientus, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 10 ml/min, turima nedaug, todėl pritarė atsargumo priemonėms, kurių turi imtis šie pacientai. Kepenų funkcijos sutrikimų požiūriu CHMP pabrėžė, kad neiškilo jokių klausimų dėl Femara saugumo pacientams, turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimų. Nors CHMP vaisto šiems pacientams kontraindikuoti nenurodė, bet įtraukė įspėjimą.

Analizuojant poveikį kaulams CHMP peržiūrėjo tyrimų duomenis, kurie parodė, kad ilgą laiką vartojant Femara, palyginti su tamoksifenu (adjuvantinis gydymas) arba placebo (tęstinis adjuvantinis gydymas), daug dažniau išsivysto osteoporozė ir padidėja kaulų lūžių rizika. Moterims, kurios yra anksčiau patyrusios lūžių ir (arba) sirgusios osteoporoze, kaulų lūžių rizika yra didesnė nei praeityje to nepatyrusioms nepriklausomai nuo paskirto gydymo. Todėl CHMP įtraukė formulotę dėl poveikio kaulams, kurį gali sukelti Femara.

Analizuojant krūties vėžį vyrams CHMP pabrėžė, kad nėra atlikta klinikinių tyrimų ar specialių sisteminių tyrimų dėl Femara skyrimo vyrams, sergantiems krūties vėžiu. CHMP perkėlė pareiškimą iš 4.4 skyriaus į 5.1. Be to, CHMP įtraukė įspėjimą, kad estrogenai ir (arba) tamoksifenas gali sumažinti letrozolo lygį plazmoje ir taip sumažinti farmakologinį poveikį, todėl negalima kartu vartoti šių preparatų. Taip pat įtraukta formulotė, kuria rekomenduojama nevartoti Femara pacientams, kuriems yra galaktozės toleravimo sutrikimų, sunkus laktozės nepakankamumas ar gliukozės-galaktozės absorbcijos sutrikimas.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CHMP paržiūrėjo duomenis apie galimą sąveiką su įvairiomis medžiagomis, įskaitant cimetidiną ir priešvėžinius preparatus, bei CYP2A6 ir CYP3A4 poveikį letrozolo metabolizmui. CHMP pateikė nuomonę, kad klinikinių duomenų bazių apžvalgos nėra tinkamos rizikai dėl sąveikos įvertinti arba ataskaitoms apie sąveikos nebuvimą įvertinti, ir todėl išbraukė nuorodas į šias apžvalgas. Galiausiai, CHMP įtraukė formulotę, draudžiančią Femara vartoti kartu su tamoksifenu, kitais antiestrogenais ir estrogenais.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

CHMP pastebėjo, kad nėra atlikta atitinkamų klinikinių tyrimų su nėščiomis moterimis, ir kad pranešta apie pavienius gimimo defektų atvejus Femara vartojusioms nėščioms moterims, o neklinikiniai tyrimai parodė, kad letrozolas yra embriotoksiškas ir fetotoksiškas. CHMP nuomone, letrozolo poveikis yra mažesnis moterims premenopauziniu arba perimenopauziniu laikotarpiu. CHMP taip pat pabrėžė apsaugos nuo pastojimo priemonių trūkumus, dėl kurių būtina visiškai patvirtinti postmenopauzinį laikotarpį prieš pradedant vartoti Femara ir jo vartojimo metu, ir Femara neturėtų vartoti moterys, kurioms postmenopauzinė būklė nėra visiškai patvirtinta.

Kiti skyriai

CHMP pateikė likusių skyrių formulotes pagal nacionaliniu mastu patvirtintas SmPCs, nors kelias vietas truputį pakeitė. 4.8 skyriaus „Nepageidaujamas poveikis“ formulotę sutrumpino ir išdėstė glausčiau. Nepageidaujamo vaisto poveikio lentelė sudaryta remiantis SmPC gairėmis ir keletas nepageidaujamų poveikių perkelti į tinkamesnes organų sistemų klases. Dėl pasirinktų nepageidaujamų poveikių aprašymų CHMP sutiko atskirti metastazinio vėžio, adjuvantinio ir tęstinio adjuvantinio gydymo indikacijas. 5.1 skyriuje „Farmakodinaminės savybės“ formulotė labai sutrumpinta pateikiant tik pagal patvirtintas indikacijas preparatą išrašančiam gydytojui aktualią informaciją. Be to, nurodyta, kad nėra atlikta tyrimų su krūties vėžiu sergančiais Femara vartojančiais vyrais.

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo priežastys

Šia kreipimosi procedūra buvo siekiama suderinti preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio informaciją. Apsvarstęs rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, pranešėjo ir antrojo pranešėjo atlikto vertinimo ataskaitas ir komitete vykusias mokslines diskusijas, CHMP pateikė nuomonę, kad Femara ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Kadangi