

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Femara un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Femara satur letrozolu, aromatāzes inhibitoru, kas inhibē androgēnu pārveidošanos par estrogēniem. *Femara* pirmo reizi Eiropas Savienībā (ES) reģistrēja 1996. gadā, un tas ir pieejams 2,5 mg apvalkotu tablešu veidā. *Femara* ir reģistrēts vairākām ar krūts vēža ārstēšanu saistītām indikācijām pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kurām vērojama slimības progresēšana. *Femara* bija iekļauts to preparātu sarakstā, kam saskaņojams zāļu apraksts (ZA), jo dalībvalstīs par iepriekš minēto zāļu reģistrāciju nacionālā līmenī bija pieņemti atšķirīgi lēmumi. Tādēļ tika uzsākta pārvērtēšanas procedūra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, lai novērstu šīs atšķirības un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

1) Palīgvielas terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonu receptoru pozitīvu invazīvu agrīnu krūts vēzi

CHMP ņēma vērā pivotālo pētījumu palīgvielu terapijas indikācijai, BIG 1-98, ko koordinēja sadarbības grupa IBCSG (Starptautiskā krūts vēža pētījuma grupa) un pamatorganizācija BIG (Starptautiskā krūts grupa), kas īpaši izslēdza pacientes, kurām nebija apstiprināta invazīva krūts vēža diagnoze. Turklāt nebija veikti pētījumi pacientēm ar DCIS (duktāla karcinoma *in situ*) vai LCIS (lobulāra karcinoma *in situ*). CHMP ņēma arī vērā, ka formulējums lielākajā daļā nacionāli apstiprināto zāļu aprakstu bija vienāds.

2) Paplašināta palīgvielu terapija hormonatkarīga invazīva krūts vēža gadījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kuras iepriekš 5 gadus saņēmušas standarta palīgvielu tamoksifēna terapiju

CHMP uzskatīja, ka termins "*hormonatkarīgs*" ir pamatots, jo letrozols nedarbojas hormonu receptoru negatīva krūts vēža gadījumā. Pamatojoties uz pētījumiem, kuros letrozolu lietoja pēc piecus gadus ilgas palīgvielas tamoksifēna terapijas, CHMP uzskatīja, ka arī informācija par ārstēšanas ilgumu ar tamoksifēnu ir pamatota. Attiecībā uz "*invazīvs*", parasti aromatāzes inhibitorus neparaksta pacientēm, kurām nav invazīvās komponentes. Pētījumi DCIS vai LCIS gadījumā par paplašinātu palīgvielu aromatāzes inhibitoru lietošanu pēc tamoksifēna nav veikti un nav iemesla uzskatīt, ka darbības mehānisms paplašinātas palīgvielu terapijas gadījumā salīdzinājumā ar palīgvielu terapiju būtu atšķirīgs. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka ir pamatoti indikācijā iekļaut vārdu "*invazīvs*". CHMP ņēma arī vērā, ka formulējums lielākajā daļā nacionāli apstiprināto zāļu aprakstu bija vienāds.

3) Pirmās rindas terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonatkarīgu progresējošu krūts vēzi

CHMP uzskatīja, ka šī indikācija ir labi zināma un ņēma vērā, ka formulējums atbilda nacionāli apstiprinātajos zāļu aprakstos izmantotajam formulējumam.

4) Progresējošs krūts vēzis pēc recidīva vai slimības progresēšanas tām sievietēm ar dabīgu vai mākslīgi izraisītu pēcmenopauzes endokrīno stāvokli, kuras iepriekš ārstētas ar anti-estrogēniem

CHMP uzskatīja, ka indikācija ir labi zināma un ka pēcmenopauzes endokrīnā stāvokļa apstiprināšana pirms ārstēšanas sākšanas ir pamatota gan efektivitātes, gan drošuma apsvērumu dēļ, jo pētījumos pierādīts, ka sievietēm ar indicētu menopauzes stāvokli var nebūt pēcmenopauzes endokrīnais stāvoklis. Tādēļ efektivitāte bija suboptimāla un bieži radās menopauzes simptomi,

piemēram, karstuma viļņi, jo ar perimenopauzālu stāvokli nebija pietiekami, lai nomāktu estrogēnu sintēzes atgriezenisko ietekmi. Turklāt ir svarīgi izvairīties no grūtniecības letrozola terapijas laikā, jo pastāv embriotoksitātes un fetotoksitātes risks. *CHMP* ņēma vērā arī, ka formulējums galvenokārt atbilda nacionāli apstiprinātiem zāļu aprakstiem.

5) *Neopaliģvielu terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonu receptoru pozitīvu, HER-2 negatīvu krūts vēzi, kad ķīmijterapija nav piemērota un tūlītēja operācija nav indicēta*

Neopaliģvielu (pirmsoperācijas) terapijas indikācijai bija būtiskas atšķirības starp nacionāli apstiprinātiem zāļu aprakstiem, jo dažās dalībvalstīs tā bija apstiprināta 2001. gadā, bet citās pieteikums tika atsaukts, galvenokārt tādēļ, ka neopaliģvielu endokrīnā terapija tolaik nebija apstiprināta koncepcija un tādēļ, ka pivotālā paliģvielu pētījuma rezultāti vēl nebija pieejami. *CHMP* pārskatīja visus pieejamos datus un uzskatīja, ka letrozolam ir pierādīts nozīmīgs pārākums salīdzinājumā ar tamoksifēnu attiecībā uz klīniskās atbildes reakcijas biežumu, mammogrāfisko atbildes reakcijas biežumu, krūšu ultrasonogrāfiskas atbildes reakcijas biežumu un krūts saudzējošas operācijas (*BCS*) biežumu. Tādēļ *CHMP* secināja, ka pašlaik pieejamie dati, tostarp informācija, kas iegūta ilgstošas novērošanas laikā, ir pietiekama, lai atbalstītu neopaliģvielu (pirmsoperācijas) terapijas indikāciju *Femara* gadījumā, jo īpaši ar mērķi samazināt hormonu receptoru pozitīvu audzēju izmēru, lai varētu veikt krūti saudzējošu operāciju vai neoperējamus audzējus padarītu par operējamiem. *CHMP* definēja mērķa pacientu populāciju kā sievietes, kam pierādīts pēcmenopauzes stāvoklis, un pacientes ar ER pozitīviem audzējiem, pacientes ar HER-2 (cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2) negatīviem audzējiem un pacientes, kuras nepanes neopaliģvielu ķīmijterapiju vai atsakās no tās, kā arī pacientes, kurām nav iespējams veikt tūlītēju operāciju.

Līdz ar to *Femara* apstiprināja šādas saskaņotas indikācijas:

"4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

- *Palīģvielu terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonu receptoru pozitīvu invazīvu agrīnu krūts vēzi*
- *Paplašināta palīģvielu terapija hormonatkarīga invazīva krūts vēža gadījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kuras iepriekš 5 gadus saņēmušas standarta palīģvielu tamoksifēna terapiju*
- *Pirmās rindas terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonatkarīgu progresējošu krūts vēzi*
- *Progresējošs krūts vēzis pēc recidīva vai slimības progresēšanas tām sievietēm ar dabīgu vai mākslīgi izraisītu pēcmenopauzes endokrīno stāvokli, kuras iepriekš ārstētas ar anti-estrogēniem*
- *Neopaliģvielu terapija pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar hormonu receptoru pozitīvu, HER-2 negatīvu krūts vēzi, kad ķīmijterapija nav piemērota un tūlītēja operācija nav indicēta*

Efektivitāte nav pierādīta pacientēm ar hormonu receptoru negatīvu krūts vēzi."

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

CHMP apstiprināja 2,5 mg dienas devu pieaugušajiem, pamatojoties uz vairākiem devas noteikšanas pētījumiem. Attiecībā uz lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, *CHMP* neuzskatīja, ka būtu nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz efektivitātes un drošuma analīzēm, kas veiktas visiem pivotāliem *Femara* pētījumiem. Attiecībā uz ārstēšanas ilgumu *CHMP* uzskatīja, ka pētījumos pierādīts, ka ārstēšana ar *Femara* jāturpina, līdz kļūst redzama turpmāka slimības progresēšana. Attiecībā uz *palīģvielu* un paplašinātu *palīģvielu* terapiju pētījumi liecina, ka efektivitāte saglabājas vidēji piecus gadus ilgas ārstēšanas laikā. Attiecībā uz *neopaliģvielu* terapiju nesen veiktos pētījumos, kuros pētīts terapijas ilgums, konstatēts lielāks atbildes reakciju biežums, vairāk pacientes pēc 4–8 mēnešiem kļuva piemērotas krūti saudzējošas operācijas veikšanai, ka pieaugošs papildu ieguvums ilgākas terapijas gadījumā bija ļoti neliels un ka šādas terapijas minimālais ilgums ir 4–6 mēneši. Attiecībā uz bērniem – invazīvs krūts vēzis bērniem un pusaudžiem ir sastopams ļoti reti, bet ir novērots. Tā kā nav veikti klīniskie pētījumi, *CHMP* secināja, ka *Femara* drošums un efektivitāte šai populācijai nav pierādīti. Attiecībā uz nieru darbības traucējumiem *CHMP* ņēma vērā pieejamo farmakokinētikas ziņojumu un novēroja, ka letrozols tiek izvadīts galvenokārt

metabolisma veidā caur aknām, klīrenss caur nierēm ir mazāks par 5 %. *CHMP* ņēma vērā, ka, lai gan paredzams, ka metabolītu eliminācija pacientēm ar nieru darbības traucējumiem būs lēnāka, pieejamie dati liecina, ka tas neietekmēja drošības profila īpašības un nemainīja farmakokinētiku pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem. *CHMP* secināja, ka specifiski brīdinājumi vai ieteikumi par devas pielāgošanu pacientēm ar $\text{CrCl} \geq 10 \text{ ml/min}$ nav nepieciešami. Attiecībā uz aknu darbības traucējumiem *CHMP* ņēma vērā, ka pētījumos pierādīts, ka *Femara* ir drošs līdzeklis vieglas līdz vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā, bet pieredze par lietošanu pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ne-vēža slimniecēm ar aknu cirozi un/vai C pakāpes aknu mazspēju pēc *Child-Pugh* klasifikācijas ir ierobežota. Tā kā letrozola iedarbības divkāršošanās nav saistīta ar bažām par drošumu un tā kā jāizvairās no nepietiekamas iedarbības, jo pierādīts, ka efektivitāte ir atkarīga no devas, *CHMP* secināja, ka devas pielāgošana pacientēm ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama, bet 4.4. apakšpunktā ir jāievieto brīdinājums.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Attiecībā uz pirms menopauzes endokrīno stāvokli *CHMP* ņēma vērā, ka, lai gan klīniskie pētījumi par *Femara* drošumu vai efektivitāti pirmsmenopauzes vecuma sievietēm nav veikti, ir drošuma apsvērumi, kuru dēļ pirmsmenopauzes vai pat perimenopauzes vecuma sievietes nevajadzētu ārstēt ar letrozolu. Letrozols nomāc estrogēnu sintēzē iesaistīto enzīmu, kas nepieciešams pareizai embrija un augļa attīstībai. Tādējādi paredzams, ka letrozols var radīt nelabvēlīgu ietekmi uz embriju-augli, ko apliecina ar grūsnām žurkām un trušu mātītēm veiktie pētījumi. *CHMP* secināja, ka ir nozīmīgas bažas par drošumu, kas nosaka kontrindikāciju lietošanai pirmsmenopauzes vecuma sievietēm, jo īpaši sievietēm ar pirmsmenopauzes endokrīno stāvokli.

Attiecībā uz aknu darbības traucējumiem *CHMP* uzskatīja, ka stingra kontrindikācija letrozolam nav piemērota, jo tā ir potenciāli dzīvību glābjoša terapija ar salīdzinoši labvēlīgām drošuma īpašībām. Turklāt uzskata, ka letrozolam nav šaurs terapeitiskās darbības indekss. Tā vietā *CHMP*

4.4. apakšpunktā iekļāva brīdinājumu, ka nav drošuma datu pacientēm ar nozīmīgiem orgānu darbības traucējumiem.

Attiecībā uz letrozola lietošanu pirms operācijas, ja receptoru statuss ir negatīvs vai nav zināms, *CHMP* uzskatīja, ka kontrindikācija nav jānosaka, jo tā jau ir pietiekami izskaidrota

4.4. apakšpunktā.

CHMP paskaidroja arī kontrindikācijas grūtniecības un zīdīšanas laikā, padarot informāciju redzamāku un iekļāva kontrindikāciju šo zāļu lietošanai, ja ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret letrozolu vai kādu no palīgvielām.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP ievietoja brīdinājumu par pēcmenopauzes endokrīno stāvokli, jo pētījumos pierādīta suboptimāla efektivitāte un palielināts nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un smaguma pakāpe sievietēm perimenopauzes stāvoklī. Attiecībā uz nieru darbības traucējumiem *CHMP* ņēma vērā, ka ir ļoti maz informācijas par pacientēm, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 10 ml/min , un tādēļ piekrita ieviest piesardzības pasākumu šīm pacientēm. Attiecībā uz aknu darbības traucējumiem *CHMP* ņēma vērā, ka nav bijis signālu par *Femara* drošumu pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Lai gan kontrindikācija šīm pacientēm nebija obligāti jānosaka, *CHMP* ievietoja informāciju par piesardzības pasākumu.

Attiecībā uz ietekmi uz kauliem *CHMP* pārskatīja pētījumu datus, kas liecina, ka ilgstoša *Femara* lietošana ir saistīta ar nozīmīgi lielāku osteoporozes biežumu un nozīmīgi lielāku kaulu lūzumu biežumu, nekā lietojot tamoksifēnu (palīgvielu terapijas veidā) vai placebo (paplašinātas palīgvielu terapijas veidā). Sievietēm, kurām anamnēzē bija lūzumi un/vai osteoporoze, neatkarīgi no ārstēšanas kaulu lūzumi bija biežāk nekā sievietēm, kam šādu traucējumu anamnēzē nebija. Tādēļ

CHMP pievienoja informāciju par ietekmi uz kauliem saistībā ar *Femara* lietošanu.

Attiecībā uz krūts vēzi vīriešiem, CHMP ņēma vērā, ka nav veikti klīniskie pētījumi vai specifiski sistemātiski pētījumi par *Femara* lietošanu vīriešiem krūts vēža gadījumā. CHMP pārvietoja informāciju no 4.4. apakšpunkta uz 5.1. apakšpunktu. CHMP arī pievienoja brīdinājumu, ka estrogēni un/vai tamoksifēns var samazināt letrozola līmeni plazmā, tādējādi samazinot tā farmakoloģisko iedarbību, un ka tādēļ ir jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas. Pievienoja arī informāciju, ar kuru neiesaka *Femara* lietot pacientēm ar galaktozes nepanesamību, smagu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP pārskatīja mijiedarbības iespēju ar vairākām vielām, tostarp cimetidīnu un pretvēža līdzekļiem, kā arī to, kāda nozīme letrozola metabolismā ir CYP2A6 un CYP3A4. CHMP uzskatīja, ka klīnisko datu bāzu pārskati ir slikti piemēroti, lai novērtētu mijiedarbības risku vai ziņojumus par mijiedarbības neesamību un tādēļ izņēma atsauces uz šiem pārskatiem. CHMP ievietoja informāciju, ar kuru neiesaka lietot *Femara* vienlaikus ar tamoksifēnu, citiem anti-estrogēniem vai estrogēniem.

4.6. apakšpunkts - Grūtniecība un zīdīšana

CHMP ņēma vērā, ka nav atbilstošu klīnisko pētījumu ar grūtniecēm un ka atsevišķos gadījumos ziņots par iedzimtiem defektiem, ja grūtnieces bijušas pakļautas *Femara* iedarbībai, bet neklīniskos pētījumos pierādīts, ka letrozols ir embriotoksisks un fetotoksisks. CHMP arī uzskatīja, ka pastāv bažas par samazinātu letrozola efektivitāti sievietēm pirms- un perimenopauzes vecumā. CHMP ņēma vērā arī grūtniecības novēršanas metožu ierobežojumus un tādēļ uzskatīja, ka pirms ārstēšanas sākšanas ar *Femara* un tās laikā pilnībā jāpierāda pēcmenopauzes stāvoklis un ka *Femara* nedrīkst lietot gadījumos, kad pēcmenopauzes stāvoklis nav pilnībā pierādīts.

Citi apakšpunkti

Pārējiem apakšpunktiem CHMP apstiprināja saskaņotu formulējumu, kas atbilst nacionāli apstiprinātiem zāļu aprakstiem, lai gan nelielas izmaiņas tika veiktas. Jo īpaši tika nozīmīgi saīsināts un padarīts koncentrētāks 4.8. apakšpunkta "Nevēlamās blakusparādības" formulējums. Nevēlamu zāļu blakusparādību tabulu sakārtoja atbilstoši zāļu aprakstu vadlīnijai un vairākas blakusparādības pārvietoja pie atbilstošākas orgānu sistēmas. Attiecībā uz atsevišķu blakusparādību aprakstu CHMP piekrita atdalīt metastātisko, palīgvielu un paplašināto palīgvielu indikāciju. 5.1. apakšpunktam "Farmakodinamiskās īpašības" formulējumu būtiski saīsināja, lai koncentrētos uz informāciju, kas ir nozīmīga parakstītājam apstiprināto indikāciju gadījumā. Pievienoja arī informāciju, ka nav veikti pētījumi par *Femara* lietošanu vīriešiem krūts vēža gadījumā.

Pamatojums zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju izmaiņu veikšanai

Šīs pārvērtēšanas procedūras pamatā bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana. Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, ziņotāja un līdzziņotāja novērtējuma ziņojumus un zinātniskās apspriedes Komitejā, CHMP uzskatīja, ka *Femara* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.

Tā kā

- pārvērtēšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes Komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Femara* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.