

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Femara u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Femara fih letrozole, inibitur aromatase li jimpedixxi l-bdil tal-androġeni f'estroġeni. Femara ġie approvat l-ewwel darba fl-Unjoni Ewropea (UE) fl-1996 u jiġi b'ħala pillola miksija b'rita ta' 2.5 mg. Femara hu approvat għal numru ta' indikazzjonijiet relatati mal-kura ta' kanċer tas-sider f'nisa li jkunu qabżu l-menopawsa u li jkollhom progressjoni tal-marda. Femara ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħuda mill-Istati Membri rigward l-awtorizzazzjoni tal-prodott hawn fuq imsemmi. Għalhekk inbeda riferiment skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata sabiex jiġu solvuti dawn id-diverġenzi u b'hekk tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott (PI) fl-UE kollha.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

1) Kura adjuvanti ta' nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer invażiv bikri tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni.

Is-CHMP innota l-istudju piviali għall-indikazzjoni tal-kura adjuvanti, BIG 1-98, ikkoordinat mill-grupp kollaborattiv IBCSG (International Breast Cancer Study Group) u l-organizzazzjoni prinċipali BIG (Breast International Group), li b'mod speċifiku eskluda pazjenti li ma kellhomx dijanjosi kkonfermata ta' kanċer invażiv tas-sider. Barra minn hekk, ma sarux studji fuq pazjenti b'DCIS (ductal carcinoma *in situ*) jew LCIS (lobular carcinoma *in situ*). Is-CHMP innota wkoll li l-kitba kienet konsistenti mal-kitba fil-biċċa l-kbira tas-SmPCs approvati b'mod nazzjonali.

2) Kura adjuvanti estiża ta' kanċer invażiv tas-sider dipendenti fuq l-ormoni f'nisa li qabżu l-menopawsa li jkunu rċewew terapija adjuvanti standard preċedenti b'tamoxifen għal 5 snin.

Is-CHMP ikkunsidra t-terminu "*dipendenti fuq l-ormoni*" b'ħala ġustifikat, billi letrozole m'għandu l-ebda effikaċja f'kanċer tas-sider negattiv għar-riċetturi tal-ormoni. Is-CHMP ikkunsidra wkoll b'ħala ġustifikata l-informazzjoni dwar id-dewmien tal-kura b'tamoxifen, fuq il-baži ta' studji li fihom letrozole ngħata wara 5 snin ta' tamoxifen adjuvanti. Rigward "*invażiv*", mhijiex Prattika komuni li jiġu preskritti inibituri aromatase lil pazjenti bl-ebda komponent invażiv. Ma sarux studji f'DCIS jew LCIS dwar l-użu ta' inibituri aromatase adjuvanti estiżi wara tamoxifen u m'hemmx raġuni sabiex tissuggerixxi mekkanizmu ta' azzjoni differenti fis-sitwazzjoni adjuvanti estiża meta mqabbla mas-sitwazzjoni adjuvanti. Is-CHMP għalhekk ħass li kien ġustifikat li jikkwalifika l-indikazzjoni bit-terminu "*invażiv*". Is-CHMP innota wkoll li l-kitba kienet konsistenti mal-kitba fil-biċċa l-kbira tas-SmPCs approvati b'mod nazzjonali.

3) Kura preferita f'nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer tas-sider avanzat dipendenti fuq l-ormoni.

Is-CHMP ikkunsidra din l-indikazzjoni b'ħala stabbilita sewwa u nnota li l-kitba kienet konsistenti mal-kitba fis-SmPCs approvati b'mod nazzjonali.

4) Kanċer tas-sider avanzat wara tfaċċar mill-ġdid jew progressjoni tal-marda, bi status endokrinali naturali jew indott b'mod artifiċjali ta' wara l-menopawsa.

Is-CHMP ħass li l-indikazzjoni hija stabbilita sewwa u li l-konferma tal-istatus endokrinali ta' wara l-menopawsa tan-nisa qabel il-bidu tal-kura hija ġustifikata għal raġunijiet kemm ta' effikaċja kif ukoll ta' sigurtà, billi studji wrew li nisa bi status ta' menopawsa indotta jista' ma jkollhomx status

endokrinali ta' wara l-menopawsa. Minhabba f'hekk, l-effikaċja kienet subottimali u kien hemm rati għoljin ta' sintomi tal-menopawsa bħal fwawar tal-menopawsa, billi l-istatus tagħhom tal-perjodu li jwassal għall-menopawsa ma kienx suffiċjenti biex irażżan il-feedback loop tas-sintesi tal-estrogenu. Barra minn hekk, huwa essenzjali li tiġi evitata t-tqala matul it-terapija b'letrozole minhabba r-riskju ta' embrijutossicità u fetutossicità. Is-CHMP innota wkoll li l-kitba kienet fil-biċċa l-kbira konsistenti mal-SmPCs approvati b'mod nazzjonali.

5) Kura neoadjuvanti ta' nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni, negattiv għall-HER-2 fejn il-kemjoterapija ma tkunx adatta u ma tkunx indikata kirurġija immedjata.

L-indikazzjoni tal-kura neoadjuvanti (ta' qabel l-operazzjoni) kienet tirrappreżenta d-devjazzjoni prinċipali bejn l-SmPCs approvati b'mod nazzjonali, billi din giet approvata f'xi stati membri fl-2001 iżda l-applikazzjoni giet irtirata f'oħrajn, prinċipalment minhabba li l-kura endokrinali neoadjuvanti ma kinitx kuncett validat f'dak iż-żmien u minhabba li r-riżultati tal-istudju piviali dwar l-adjuvanti kienu għadhom mhumieks disponibbli. Is-CHMP analizza d-dejta kollha disponibbli u qies li letrozole wera superjorità sinifikanti għal tamoxifen fir-rata ta' rispons kliniku, ir-rata ta' rispons mammografiku, ir-rata ta' rispons fl-ultrasound tas-sider u r-rata ta' kirurġija ta' konservazzjoni tas-sider (BCS). Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li d-dejta preżenti, inkluża l-informazzjoni fuq perjodu fit-tul ta' wara l-kura, hija suffiċjenti sabiex tappoġġja l-indikazzjoni tal-kura neoadjuvanti (ta' qabel l-operazzjoni) għal Femara, b'mod partikolari bil-għan li jiċċekknu fid-daqs it-tumuri pożittivi għar-riċetturi tal-ormoni sabiex tkun tista' ssir BCS jew sabiex it-tumuri mhux operabbli jkunu jistgħu jsiru operabbli. Is-CHMP iddefinixxa l-popolazzjoni ta' pazjenti fil-mira bħala nisa bi status stabbilit ta' wara l-menopawsa u pazjenti b'tumuri ER-pożittivi, pazjenti li t-tumuri tagħhom huma negattivi għall-HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) u pazjenti li ma jistgħux jittolleraw jew li jirrifjutaw li jieħdu kemjoterapija neoadjuvanti kif ukoll pazjenti li għalihom il-kirurġija immedjata ma tkunx għażla.

Fl-aħħar nett, kienu adottati l-indikazzjonijiet armonizzati li ġejjin għal Femara:

"Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi

- *Kura adjuvanti ta' nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer invażiv bikri tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni.*
- *Kura adjuvanti estiża ta' kanċer invażiv tas-sider dipendenti fuq l-ormoni f'nisa li qabżu l-menopawsa li jkunu rċevew terapaġja adjuvanti standard preċedenti b'tamoxifen għal 5 snin.*
- *Kura preferita f'nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer tas-sider avanzat dipendenti fuq l-ormoni.*
- *Kanċer tas-sider avanzat wara tfaċċar mill-ġdid jew progressjoni tal-marda, f'nisa bi status endokrinali naturali jew indott b'mod artifiċjali ta' wara l-menopawsa, li jkunu ġew ikkurati qabel b'antiestrogeni.*
- *Kura neoadjuvanti ta' nisa li qabżu l-menopawsa li jkollhom kanċer tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni, negattiv għall-HER-2 fejn il-kemjoterapija ma tkunx adatta u ma tkunx indikata kirurġija immedjata*

Ma gietx muriġja effikaċja f'pazjenti b'kanċer tas-sider negattiv għar-riċetturi tal-ormoni."

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Is-CHMP approva d-doża ta' 2.5 mg kuljum fl-adulti, fuq il-baži ta' diversi studji ta' sejbien tad-doża. Rigward l-użu fl-anzjani, is-CHMP ma hassx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża, fuq il-baži ta' analiżijiet tal-effikaċja u s-sigurtà li saru għall-istudji piviali kollha b'Femara. Rigward id-dewmien tal-kura, is-CHMP hass li l-istudji juru li l-kura b'Femara għandha titkompla sakemm il-progressjoni ulterjuri tal-marda ssir evidenti. Rigward il-kura adjuvanti u l-kura adjuvanti estiża, studji juru li l-effikaċja nżammet tul il-perjodu medjan ta' 5 snin ta' kura. Rigward il-kura neoadjuvanti, studji reċenti li investigaw id-dewmien tat-terapija juru rati ta' rispons oġġla u numru akbar ta' pazjenti li jsiru adatti għal BCS wara 4-8 xhur, bi ftit li xejn benefiċċju inkriminali wara dak u li d-dewmien minimu huwa 4-6 xhur. Fir-rigward tat-tfal, il-kanċer invażiv tas-sider huwa estremament rari fit-tfal u l-adolesxenti iżda kien hemm rapporti tiegħu. Fin-nuqqas ta' provi kliniċi, is-CHMP għalhekk ikkonkluda li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Femara f'din il-popolazzjoni mhumieks stabbiliti. Rigward l-

indeboliment tal-kliewi, is-CHMP innota r-rapport farmakokinetiku disponibbli u osserva li letrozole jitneħħa prinċipalment bil-metaboliżmu tal-fwied, bit-tneħħija mill-kliewi tkun irrappurtata li hija inqas minn 5%. Is-CHMP innota li filwaqt li t-tneħħija tal-metaboliti hija mistennija li tkun aktar bil-mod f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-dejta disponibbli turi li dan ma affettwax il-profil tas-sigurtà u ma bidilx l-farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Is-CHMP ikkonkluda li mhumiex meħtieġa twissijiet speċifiċi jew rakkomandazzjonijiet għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'CrCl $\geq$ 10 ml/min. Rigward l-indeboliment tal-fwied, is-CHMP innota li l-istudji wrew li Femara huwa sigur f'insuffiċjenza ħafifa sa moderata tal-fwied iżda hemm esperjenza limitata tal-użu f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-fwied, pazjenti mhux morda bil-kanċer li kellhom ċirrozi tal-fwied u/jew insuffiċjenza tal-fwied ta' Child-Pugh stadju C. Minħabba li l-irduppar tal-esponiment għal letrozole mhuwiex marbut ma' tħassib dwar is-sigurtà u minħabba li għandu jiġi evitat esponiment inqas milli suppost billi l-effikaċja ntweriet li hija dipendenti fuq id-doża, is-CHMP ikkonkluda li m'hemmx bżonn aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, iżda li għandha tiddaħħal twissija f'sezzjoni 4.4.

Sezzjoni 4.3 – Kontra-indikazzjonijiet

Rigward l-istatus endokrinali qabel il-menopawsa, is-CHMP innota li għalkemm ma saret l-ebda prova klinika li ttestjat is-sigurtà jew l-effikaċja ta' Femara f'nisa ta' qabel il-menopawsa, hemm raġunijiet ta' sigurtà għaliex nisa ta' qabel il-menopawsa jew saħansitra nisa li jkunu fil-perjodu li jwassal għall-menopawsa m'għandhomx jiġu kkurati b'letrozole. Letrozole jinibixxi l-enzima involuta fis-sintesi tal-estrogeni, li huma meħtieġa għall-iżvilupp korrett tal-embriju u tal-fetu. Letrozole għalhekk huwa mbassar li għandu potenzjal għal effetti ħżiena fuq l-embriju-fetu, kif ikkonfermat minn studju fuq firien u fniek tqal. Is-CHMP ikkonkluda li hemm tħassib sinifikanti dwar is-sigurtà li jiġġustifika kontra-indikazzjoni fin-nisa ta' qabel il-menopawsa, b'mod speċifiku f'nisa bi status endokrinali ta' qabel il-menopawsa.

Rigward l-indeboliment tal-fwied, is-CHMP ħass li mhijiex xierqa kontra-indikazzjoni stretta għal letrozole, li huwa potenzjalment kura li tista' ssalva l-ħajja bi profil tas-sigurtà relattivament beninn. Barra minn hekk, letrozole mhuwiex ikkunsidrat li għandu indiċi terapewtiku dejjaq. Is-CHMP inkluda minflok twissija f'Sezzjoni 4.4 li tgħid li hemm nuqqas ta' dejta dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sinifikanti tal-organi.

Rigward l-użu ta' letrozole qabel l-operazzjonijiet jekk l-istatus tar-riċetturi jkun negattiv, is-CHMP ħass li m'hemmx bżonn kontra-indikazzjoni, billi dan huwa diġà spjegat b'mod suffiċjenti f'Sezzjoni 4.4.

Is-CHMP ikkjarifika wkoll il-kontra-indikazzjonijiet għat-tqala u t-treddigh, billi għamel l-informazzjoni aktar viżibbli u inkluda kontra-indikazzjoni għas-sensittività eċċessiva magħrufa għal letrozole jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Is-CHMP introduċa twissija rigward l-istatus endokrinali ta' wara l-menopawsa, billi studji wrew effikaċja subottimali u żieda fil-frekwenza u fis-severità tal-avvenimenti avversi f'nisa bi status tal-perjodu li jwassal għall-menopawsa. Rigward l-indeboliment tal-kliewi, is-CHMP innota li teżisti informazzjoni limitata ħafna dwar pazjenti li t-tneħħija tal-kreatinina tagħhom hija inqas minn 10 ml/min u għalhekk qabel dwar prekawzjoni għal dawn il-pazjenti. Rigward l-indeboliment tal-fwied, is-CHMP innota li ma tqajjem l-ebda sinjal dwar is-sigurtà ta' Femara f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-fwied. Filwaqt li ma kinitx meħtieġa kontra-indikazzjoni f'dawn il-pazjenti, is-CHMP daħħal prekawzjoni.

Rigward l-effetti fuq l-għadam, is-CHMP analizza dejta minn studji li juru li l-użu fit-tul ta' Femara huwa assoċjat ma' rata sinifikattivament ogħla ta' osteoporozzi u rata sinifikattivament ogħla ta' ksur tal-għadam minn tamoxifen (sitwazzjoni adjuvanti) jew placebo (sitwazzjoni adjuvanti estiża). Nisa bi storja ta' ksur u/jew osteoporozzi esperjenzaw rati aktar għoljin ta' ksur min-nisa li ma kellhomx tali storja, irrISPettivament mill-kura. Is-CHMP għalhekk żied dikjarazzjoni rigward l-effetti fuq l-għadam assoċjati mal-użu ta' Femara.

Rigward il-kanċer tas-sider fl-irġiel, is-CHMP innota n-nuqqas ta' provi kliniċi jew ta' investigazzjoni sistematika speċifika dwar l-użu ta' Femara fil-kanċer tas-sider fl-irġiel. Is-CHMP mexxa d-dikjarazzjoni minn Sezzjoni 4.4 għal Sezzjoni 5.1. Is-CHMP žied ukoll twissija li l-estrogeni u/jew tamoxifen jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' letrozole fil-plażma, u b'hekk inaqqsu l-azzjoni farmakoloġika tiegħu, u li l-għoti tagħhom flimkien għalhekk għandu jiġi evitat. Ždiedet ukoll dikjarazzjoni li tirrakkomanda kontra l-użu ta' Femara għal pazjenti li jkollhom problemi ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza severa ta' lactase jew assorbiment żgħir tal-glucose-galactose.

Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Is-CHMP eżamina l-potenzjal għall-interazzjoni ta' numru ta' sustanzi, fosthom cimetidine u sustanzi kontra l-kanċer, kif ukoll ir-rwol li għandhom CYP2A6 u CYP3A4 fil-metaboliżmu ta' letrozole. Is-CHMP ħass li l-valutazzjonijiet tad-databases kliniċi ma tantx huma adatti sabiex jiġi valutat ir-riskju ta' interazzjonijiet jew sabiex jiġi valutati rapporti ta' nuqqas ta' interazzjoni u għalhekk neħħa r-referenzi għal dawn il-valutazzjonijiet. Fl-aħħar nett, is-CHMP dahhal dikjarazzjoni li tagħti parir kontra l-għoti ta' Femara fl-istess ħin ma' tamoxifen, anti-estrogeni oħra jew estrogeni.

Sezzjoni 4.6 - Tqala u treditq

Is-CHMP innota n-nuqqas ta' provi kliniċi adegwati fuq nisa tqal u li kienu rrapportati każijiet iżolati ta' difetti tat-twelid f'nisa tqal esposti għal Femara, filwaqt li studji li mhumieks kliniċi wrew li letrozole huwa embrijutossiku u fetutossiku. Is-CHMP kien ukoll tal-fehma li jeżisti tħassib ta' effikaċja mnaqqsa f'nisa ta' qabel il-menopawza jew nisa fil-perjodu li jwassal għall-menopawza. Is-CHMP innota wkoll il-limitazzjonijiet tal-ghodod għall-prevenzjoni tat-tqala u għalhekk ħass li l-istatus ta' wara l-menopawza jrid jiġi stabbilit b'mod sħiħ qabel il-bidu ta' u waqt il-kura b'Femara u li Femara m'għandux jintuża fin-nisa meta l-istatus ta' wara l-menopawza ma jkunx stabbilit b'mod sħiħ.

Sezzjonijiet oħra

Għas-sezzjonijiet l-oħra, is-CHMP adotta kitba armonizzata bi qbil mal-SmPCs approvati b'mod nazzjonali, għalkemm saru reviżjonijiet minuri. B'mod partikolari, għal Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa, il-kitba giet imqassra u kondensata b'mod sinifikanti. It-tabella tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina giet strutturata skont il-linja gwida tal-SmPC u diversi ADRs ġew rilokati taħt sistema aktar xierqa ta' klassifika tal-organi. Rigward id-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula, is-CHMP qabel li jifred l-indikazzjonijiet metastatiċi, adjuvanti u adjuvanti estiżi. Għal Sezzjoni 5.1 - Proprjetajiet farmakodinamiċi, il-kitba giet imqassra b'mod sostanzjali sabiex tiffoka fuq informazzjoni rilevanti għal min jippreskrivi għall-indikazzjonijiet approvati. Giet miżjuda wkoll dikjarazzjoni dwar in-nuqqas ta' studji dwar l-użu ta' Femara fil-kanċer tas-sider fl-irġiel.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Il-bażi għal din il-proċedura ta' riferiment kienet armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif. Wara li kkunsidra d-dejta sottomessa mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, ir-rapporti ta' valutazzjoni mir-rapporteur u mill-ko-rapporteur u d-diskussjonijiet xjentifiċi fi ħdan il-Kumitat, is-CHMP kien tal-fehma li l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju ta' Femara u ismijiet assoċjati huwa favorevoli.

Billi

- il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kienet l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew valutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif għalihom huma pprezentati f'Anness III għal Femara u ismijiet assoċjati (ara Anness I).