

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenia zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácie
pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Femara a súvisiace názvy (pozri Prílohu I)

Liek Femara obsahuje letrozol, inhibítor aromatázy, ktorý inhibuje konverziu androgénov na estrogény. Liek Femara bol po prvý raz povolený v Európskej únii (EÚ) v roku 1996 a dodáva sa ako 2,5 mg filmom obalená tableta. Liek Femara je schválený pre veľký počet indikácií spojených s liečbou karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s progresiou ochorenia. Vzhľadom na odlišné vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi, čo sa týka povolenia uvedeného lieku, bol liek Femara zaradený do zoznamu liekov určených na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku. Na vyriešenie týchto odlišností a harmonizovanie informácií o lieku v rámci EÚ sa začalo konanie podľa článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

1) Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s raným štádiom invazívneho karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal do úvahy pilotnú štúdiu na indikáciu adjuvantnej liečby, BIG 1-98, koordinovanú spolupracujúcou skupinou IBCSG (International Breast Cancer Study Group) a pôvodnou skupinou B IG (Breast International Group), ktorá zvlášť vylúčila pacientky, ktoré nemali potvrdenú diagnózu invazívneho karcinómu prsníka. Okrem toho sa neurobili žiadne štúdie o pacientkach s DCIS (duktálny karcinóm *in situ*) alebo LCIS (lobulárny karcinóm *in situ*). Výbor CHMP vzal do úvahy, že tento text sa zhodoval s textom vo väčšine vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku.

2) Rozšírená adjuvantná liečba hormonálne závislého invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien, ktoré počas 5 rokov dostávali predošlú štandardnú adjuvantnú terapiu tamoxifénom

Výbor CHMP usúdil, že výraz „hormonálne závislý“ je oprávnený, lebo letrozol nemá účinnosť na karcinóm prsníka s negativitou hormonálnych receptorov. Výbor CHMP tiež zvážil, že na základe štúdií, v ktorých sa letrozol podával po 5 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom, je informácia o trvaní liečby tamoxifénom odôvodnená. Čo sa týka termínu „invazívny“, nie je bežnou praxou predpisovať inhibítory aromatázy pacientkam bez invazívneho komponentu. Pri ochoreniach DCIS ani LCIS sa neurobili žiadne štúdie o použití rozšírenej adjuvantnej liečby inhibítormi aromatázy po liečbe tamoxifénom a neexistujú dôvody na to, aby sa navrhol odlišný mechanizmus účinku pri rozšírenej adjuvantnej liečbe v porovnaní s adjuvantnou liečbou. Výbor CHMP preto usúdil, že je odôvodnené spresniť indikáciu výrazom *invazívny*. Výbor CHMP vzal do úvahy, že tento text sa zhodoval s textom vo väčšine vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku.

3) Liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s hormonálne závislým, pokročilým karcinómom prsníka

Výbor CHMP usúdil, že táto indikácia je dobre stanovená, a poznamenal, že text sa zhodoval s textom vo vnútroštátne schválených súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

4) Pokročilý karcinóm prsníka po recidíve alebo progresii ochorenia u žien, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi, s prirodzene alebo umelo vyvolaným postmenopauzálnym endokrinným stavom

Výbor CHMP usúdil, že táto indikácia je dobre stanovená a že potvrdenie postmenopauzálného endokrinného stavu žien pred začatím liečby je oprávnené ako z dôvodov účinnosti, tak aj z bezpečnostných dôvodov, keďže štúdie ukázali, že ženy s vyvolaným menopauzálnym stavom nemusia mať postmenopauzálny endokrinný stav. V dôsledku toho bola účinnosť nižšia než optimálna a vyskytli sa vysoké miery príznakov menopauzy (napr. návaly horúčosti), keďže ich perimenopauzálny stav bol nedostatočný na to, aby potlačil slučku spätnej väzby syntézy estrogénov. Okrem toho je veľmi dôležité zabrániť tehotenstvu počas liečby letrozolom pre riziko embryotoxicity a fetotoxicity. Výbor CHMP vzal do úvahy, že tento text sa z veľkej časti zhodoval s textom vo vnútroštátne schválených súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

5) Neo-adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s HER-2 negatívnym karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, kde nie je vhodná chemoterapia a nie je indikovaná okamžitá operácia

Indikácia neoadjuvantnej (predoperačnej) liečby predstavovala v rámci vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku väčšie odchýlky, lebo ju v niektorých členských štátoch schválili v roku 2001, ale žiadosť v iných štátoch stiahli, hlavne preto, že neoadjuvantná endokrinná liečba nebola v tej dobe schválená, a teda výsledky pilotnej adjuvantnej štúdie ešte neboli k dispozícii. Výbor CHMP posúdil všetky dostupné údaje a usúdil, že letrozol ukázal významnú prevahu pred tamoxifénom v miere klinickej odpovede, miere mamografickej odpovede, miere odpovede na ultrazvuku prsníka a pri hodnotení v operáciách zachovávajúcich prsník (BCS). Výbor CHMP preto považoval aktuálne údaje vrátane informácií z dlhodobého ďalšieho sledovania za dostatočné na podporu indikácie neoadjuvantnej (predoperačnej) liečby pre liek Femara, najmä s cieľom zmenšenia nádorov s pozitívitou hormonálnych receptorov, aby bola možná BCS alebo sa z inoperabilných nádorov stali operabilné. Výbor CHMP definoval cieľovú populáciu pacientov ako ženy s diagnostikovaným postmenopauzálnym stavom a pacientky s ER-pozitívnymi nádormi, pacientky, ktorých nádory sú HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negatívne, a pacientky, ktoré nevedia tolerovať alebo ktoré odmietajú používať neoadjuvantnú chemoterapiu, ako aj pacientky, ktoré nie je možné ihneď operovať.

V závere sa pre liek Femara prijali nasledujúce harmonizované indikácie:

„Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

- *Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien so skorým štádiom invazívneho karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov.*
- *Rozšírená adjuvantná liečba hormonálne závislého invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien, ktoré počas 5 rokov dostávali predošlú štandardnú adjuvantnú terapiu tamoxifénom.*
- *Liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s hormonálne závislým, pokročilým karcinómom prsníka.*
- *Pokročilý karcinóm prsníka po recidíve alebo progresii ochorenia, u žien, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi, s prirodzene alebo umelo vyvolaným postmenopauzálnym endokrinným stavom.*
- *Neo-adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s HER-2 negatívnym karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, kde nie je vhodná chemoterapia a nie je indikovaná okamžitá operácia.*

Účinnosť sa nepreukázala u pacientok s karcinómom prsníka s negativitou hormonálnych receptorov."

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP schválil na základe niekoľkých štúdií zameraných na určenie dávky dennú dávku u dospelých 2,5 mg. Čo sa týka použitia u starších osôb, výbor CHMP nepovažoval úpravu dávky za potrebnú na základe analýz účinnosti a bezpečnosti vykonaných na všetky pilotné štúdie s liekom Femara. Čo sa týka dĺžky trvania liečby, výbor CHMP usúdil, že štúdie ukazujú, že liečba liekom Femara by mala pokračovať až do zjavnej ďalšej progresie ochorenia. Čo sa týka adjuvantnej a rozšírenej adjuvantnej liečby, štúdie ukazujú, že účinnosť pretrvávala počas strednej dĺžky liečby 5

rokov. Čo sa týka adjuvantnej liečby, nedávne štúdie skúmajúce trvanie liečby ukazujú vyššie miery odpovede a viac pacientok spôsobilých na BCS v 4 – 8 mesiacoch s veľmi malým prírastkovým prínosom neskôr a to, že minimálne trvanie liečby je 4 – 6 mesiacov. Čo sa týka detí, invazívny karcinóm prsníka je mimoriadne zriedkavý u detí a dospievajúcich, ale bol hlásený. Pri chýbajúcich klinických skúšaní preto výbor CHMP usúdil, že bezpečnosť a účinnosť lieku Femara u tejto populácie nie je určená. Čo sa týka poškodenia obličiek, výbor CHMP vzal do úvahy dostupnú farmakokinetickú správu a pozoroval, že letrozol sa eliminuje hlavne metabolizmom v pečeni, s hláseným renálnym klírensom nižším ako 5 %. Výbor CHMP poznamenal, že kým sa u pacientok s poškodením obličiek predpokladá pomalšia eliminácia metabolitov, dostupné údaje ukazujú, že to neovplyvnilo bezpečnostný profil a nezmenilo farmakokinetiku u pacientok s ťažkým poškodením obličiek. Výbor CHMP usúdil, že zvláštne upozornenia ani odporúčania o úprave dávky nie sú potrebné pre pacientky s CrCl $\geq$ 10 ml/min. Čo sa týka poškodenia pečene, výbor CHMP vzal do úvahy, že štúdie ukázali, že liek Femara je bezpečný pri miernej až strednej nedostatočnosti pečene, ale sú len obmedzené skúsenosti u pacientok s ťažkým poškodením funkcie pečene, neonkologických pacientok s cirhózou pečene a poškodením pečene s Child-Pughovou klasifikáciou C. Keďže dvojnásobná expozícia letrozolu nie je spojená s bezpečnostnými obavami a keďže sa treba vyhnúť nedostatočnej expozícii, lebo sa ukázalo, že účinnosť závisí od dávky, výbor CHMP usúdil, že u pacientok s ťažkým poškodením pečene nie je úprava dávky potrebná, ale do časti 4.4 treba vložiť upozornenie.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Čo sa týka premenopauzálneho endokrinného stavu, výbor CHMP usúdil, že hoci sa netestovala bezpečnosť a účinnosť lieku Femara u premenopauzálnych žien v klinických skúšaní, nie sú žiadne bezpečnostné dôvody na to, aby sa premenopauzálne alebo dokonca perimenopauzálne ženy nemohli liečiť letrozolom. Letrozol inhibuje enzým zapojený v syntéze estrogénov, ktoré sú potrebné na správny vývoj embrya a plodu. Preto sa predpokladá, že letrozol má potenciál nežiaducich účinkov na embryo a plod, ako potvrdili štúdie brezivých potkaních a králičích samíc. Výbor CHMP usúdil, že existujú závažné bezpečnostné výhrady oprávňujúce kontraindikáciu u premenopauzálnych žien, najmä u žien v premenopauzálnom endokrinnom stave.

Čo sa týka poškodenia pečene, výbor CHMP usúdil, že prísna kontraindikácia nie je vhodná pre letrozol, ktorý je liekom potenciálne zachraňujúcim život s relatívne priaznivým bezpečnostným profilom. Navyše, letrozol sa nepovažuje za liečivo s úzkym terapeutickým indexom. Výbor CHMP namiesto toho zaradil do časti 4.4 upozornenie, ktoré uvádza, že bezpečnostné údaje u pacientok so závažným poškodením orgánov chýbajú.

Čo sa týka predoperačného použitia letrozolu, ak je stav receptorov negatívny alebo neznámy, výbor CHMP uvážil, že kontraindikácia nie je potrebná, keďže toto je už dostatočne vysvetlené v časti 4.4.

Výbor CHMP tiež objasnil kontraindikácie pre graviditu a laktáciu tak, aby sa táto informácia stala viditeľnejšou, a zaradil kontraindikáciu pre známu precitlivosť na letrozol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výbor CHMP vložil upozornenie týkajúce sa postmenopauzálneho endokrinného stavu, keďže štúdie ukázali nižšiu účinnosť ako optimálnu a zvýšenú frekvenciu a závažnosť nežiaducich udalostí u žien s perimenopauzálnym stavom. Čo sa týka poškodenia obličiek, výbor CHMP si všimol, že sú tu len veľmi obmedzené informácie o pacientkach, ktorých klírens kreatinínu je nižší ako 10 ml/min, a preto sa zhodol na osobitnom opatrení pre tieto pacientky. Čo sa týka poškodenia pečene, výbor CHMP si všimol, že sa neobjavil žiadny signál týkajúci sa bezpečnosti lieku Femara u pacientok s ťažkým poškodením funkcie pečene. Keďže kontraindikácia u týchto pacientok nebola zaručená, výbor CHMP vložil opatrenie.

Čo sa týka účinkov na kosti, výbor CHMP posúdil údaje zo štúdií ukazujúce, že dlhodobé používanie lieku Femara je spojené s významne vyššou mierou osteoporózy a významne vyššou mierou

zlomenín kostí než pri tamoxiféne (používanom ako adjuvantná liečba) alebo placebe (ako rozšírená adjuvantná liečba). Ženy, ktoré mali v anamnéze zlomeniny alebo osteoporózu, zaznamenali vyššie miery zlomenín kostí než ženy bez tejto anamnézy, a to bez ohľadu na liečbu. Výbor CHMP preto v súvislosti s použitím lieku Femara pridal vyjadrenie týkajúce sa účinkov na kosti.

Čo sa týka karcinómu prsníka u mužov, výbor CHMP vzal do úvahy absenciu klinických skúšaní alebo špecifického systematického skúmania použitia lieku Femara na rakovinu prsníka mužov. Výbor CHMP presunul vyjadrenie z časti 4.4 do časti 5.1. Výbor CHMP tiež pridal upozornenie, že estrogény alebo tamoxifén môžu znižovať plazmatické hladiny letrozolu, čím znižujú jeho farmakologické pôsobenie, a preto sa treba vyhnúť spoločnému podávaniu. Pridalo sa aj vyjadrenie neodporúčajúce použitie lieku Femara pre pacientky s problémami intolerancie galaktózy, ťažkého deficitu laktázy alebo malabsorpcie glukózo-galaktózy.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Výbor CHMP posúdil potenciál na interakciu mnohých látok vrátane cimetidínu a protinádorových látok, ako aj rolu, ktorú hrajú CYP2A6 a CYP3A4 v metabolizme letrozolu. Výbor CHMP usúdil, že posudky z klinických databáz sú málo vhodné na posúdenie rizika interakcií alebo na hodnotenie správ o chýbajúcich interakciách, a preto odstránil odkazy na tieto posudky. Nakoniec výbor CHMP vložil vyjadrenie neodporúčajúce spoločné použitie lieku Femara s tamoxifénom, inými antiestrogénmi alebo estrogénmi.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Výbor CHMP vzal do úvahy absenciu vhodných klinických skúšaní u gravidných žien a to, že u gravidných žien vystavených lieku Femara boli hlásené ojedinelé prípady vrodených chýb, zatiaľ čo neklinické štúdie ukázali, že letrozol je embryotoxický a fetotoxický. Výbor CHMP bol tiež toho názoru, že existuje obava zo zníženej účinnosti letrozolu u premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych žien. Výbor CHMP vzal tiež do úvahy obmedzené preventívne prostriedky gravidity, a preto usúdil, že postmenopauzálny stav sa musí úplne stanoviť pred začatím liečby liekom Femara a počas tejto liečby a že sa liek Femara nemá používať u žien, ak nie je stopercentne stanovený postmenopauzálny stav.

Iné časti

Pre zvyšné časti výbor CHMP prijal zjednotený text v súlade s vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku, hoci sa vykonali menšie revízie. Najmä pri časti 4.8 – Nežiaduce účinky sa znenie podstatne skrátilo a zhuťnilo. Tabuľka nežiaducich účinkov lieku bola zostavená podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku a niektoré nežiaduce účinky boli premiestnené do vhodnejšej triedy orgánových systémov. Čo sa týka popisu vybraných nežiaducich účinkov, výbor CHMP sa zhodol na oddelení metastatických, adjuvantných a rozšírených adjuvantných indikácií. Pri časti 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti sa znenie podstatne skrátilo tak, aby sa zameralo na informácie dôležité na schválené indikácie pre predpisujúceho lekára. Pridalo sa aj vyjadrenie o absencii štúdií skúmajúcich použitie lieku Femara pri karcinóme prsníka mužov.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov

Dôvodom tohto predloženia podnetu bolo zjednotenie súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov. Po zvážení údajov predložených správami držiteľa povolenia na uvedenie na trh, spravodajcu a spolupracujúceho spravodajcu a vedeckých rozpráv vo výbore bol názor výboru CHMP taký, že pomer prínosu a rizika lieku Femara a súvisiace názvy je pozitívny.

Kedže

- obsahom postupu preskúmania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov,