

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Femara in z njim povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Femara vsebuje letrozol, zaviralec aromataze, ki zavira pretvorbo androgenov v estrogene. Zdravilo Femara je bilo v Evropski uniji (EU) prvič odobreno leta 1996 in je na voljo v obliki 2,5 mg filmsko obloženih tablet. Zdravilo Femara je odobreno za številne indikacije, ki so povezane z zdravljenjem napredovalega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Zdravilo Femara je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic glede dovoljenja za promet z omenjenim zdravilom. Zato je bila na podlagi člena 30 (2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, sprožena napotitev za razrešitev teh razhajanj in s tem uskladitev informacij o zdravilu v EU.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

1) Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi.

CHMP je upošteval študijo BIG 1-98, ki je ključna za indikacijo adjuvantnega zdravljenja, in sta jo uskladili Mednarodna skupina za raka dojke IBCSG (*International Breast Cancer Study Group*) in krovna organizacija BIG (*Breast International Group*), pri čemer je študija izrecno izključevala bolnice brez potrjene diagnoze invazivnega raka dojke. Poleg tega niso bile opravljene študije pri bolnicah z DCIS (duktalni karcinom *in situ*) ali LCIS (lobularni karcinom *in situ*). CHMP je ugotovil tudi, da je bilo besedilo skladno z besedilom v večini povzetkov glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni.

2) Podaljšano adjuvantno zdravljenje hormonsko odvisnega-invazivnega raka dojke pri ženskah po menopavzi, ki so predhodno 5 let prejemale standardno adjuvantno obliko zdravljenja s tamoksifenom.

CHMP je menil, da je izraz „*hormonsko odvisen*“ upravičen, saj letrozol ni učinkovit pri raku dojke z negativnimi hormonskimi receptorji. CHMP je prav tako menil, da je upravičen tudi podatek o trajanju zdravljenja s tamoksifenom, ki temelji na študijah, v katerih so letrozol dajali po 5 letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Glede „*invazivnega*“ se zaviralcev aromataze v splošni praksi ne predpisuje bolnicam brez invazivne komponente. Pri ženskah z DCIS ali LCIS niso izvedli nobenih študij o uporabi razširjenih adjuvantnih zaviralcev aromataze po tamoksifenu in ni razlogov, da bi v podaljšanem adjuvantnem zdravljenju v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem predlagali drug mehanizem ukrepanja. Zato je CHMP menil, da lahko indikacijo upravičeno označimo z „*invazivno*“. CHMP je opazil tudi, da je bilo besedilo skladno z besedilom v večini povzetkov glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni.

3) Prva linija zdravljenja pri pomenopavznih ženskah s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.

CHMP je menil, da je ta indikacija dobro utemeljena, in opazil, da je besedilo skladno z besedilom povzetkov glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni.

4) Napredovali rak dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravno ali umetno sproženim pomenopavznim endokrinim statusom, ki so se že zdravile z antiestrogeni.

CHMP je menil, da je indikacija dobro utemeljena in da je potrditev pomenopavznega endokrinega statusa žensk pred začetkom zdravljenja upravičena tako zaradi učinkovitosti kot tudi varnosti, saj

so študije pokazale, da ženske z induciranim menopavznim statusom morda nimajo pomenopavznega endokrinega statusa. Zaradi tega je bila učinkovitost suboptimalna in so se pojavili številni simptomi menopavze, kot so vročinski oblivi, saj njihov perimenopavzni status ni zadoščal za zaviranje encimov, ki sodelujejo pri sintezi estrogenov. Poleg tega je zaradi nevarnosti embriotoksičnosti in fetotoksičnosti pomembno, da ženska med terapijo letrozola ne zanosi. CHMP je opazil tudi, da je besedilo večinoma skladno z besedilom v povzetkih glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni.

5) Neoadjuvantno zdravljenje HER-2 negativnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri pomenopavznih ženskah, pri katerih kemoterapija ni primerna in takojšnja operacija ni indicirana.

Indikacija neoadjuvantnega (predoperativnega) zdravljenja je predstavljala glavno odstopanje v vseh povzetkih glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni, saj je bila v nekaterih državah članicah odobrena leta 2001, druge pa so vlogo umaknile zlasti zato, ker takrat neoadjuvantno endokrino zdravljenje ni bil potrjen koncept in ker še ni bilo na voljo rezultatov ključne dopolnilne študije. CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke in menil, da je letrozol glede na tamoksifen pokazal značilno boljšo stopnjo kliničnega odziva, mamografskega odziva, odziva z ultrazvokom dojk in stopnjo ohranitvene operacije dojke. CHMP je zato sklenil, da trenutni podatki za zdravilo Femara, vključno z dolgoročnimi informacijami o spremljanju, zadoščajo za podporo indikacije neoadjuvantnega (predoperativnega) zdravljenja, zlasti z namenom zmanjšanja tumorjev s pozitivnimi hormonskimi receptorji, da se omogoči ohranitvena operacija dojke ali operacijo tumorjev, ki jih prej ni bilo mogoče operirati. CHMP je za ciljno populacijo bolnikov opredelil ženske z določenim pomenopavznim statusom in bolnice s ER-pozitivnimi tumorji, bolnice s HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negativnimi tumorji, bolnice, ki neoadjuvantne kemoterapije ne prenašajo ali jo zavračajo, ter bolnice, za katere takojšnja operacija ne pride v poštev.

Na koncu so bile sprejete naslednje usklajene indikacije za zdravilo Femara:

„Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

- *Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi.*
- *Podaljšano adjuvantno zdravljenje hormonsko odvisnega-invazivnega raka dojke pri ženskah po menopavzi, ki so predhodno 5 let prejemale standardno adjuvantno obliko zdravljenja s tamoksifonom.*
- *Prva linija zdravljenja pri pomenopavznih ženskah s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.*
- *Napredovali rak dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravno ali umetno sproženim pomenopavznim endokrinim statusom, ki so se že zdravile z antiestrogeni.*
- *Neoadjuvantno zdravljenje HER-2 negativnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji, pri pomenopavznih ženskah, pri katerih kemoterapija ni primerna in takojšnja operacija ni indicirana.*

Učinkovitost ni bila dokazana pri bolnicah z rakom dojke z negativnimi hormonskimi receptorji.”

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

CHMP je na podlagi več študij za ugotavljanje odmerka potrdil 2,5-miligramski dnevni odmerek pri odraslih. Glede uporabe pri starejših je CHMP menil, da prilagoditev odmerka ni potrebna, kar je ugotovil na podlagi analize učinkovitosti in varnosti, izvedene za vse ključne študije za zdravilo Femara. Glede trajanje zdravljenja je CHMP menil, da študije kažejo, da je treba zdravljenje z zdravilom Femara nadaljevati, dokler se ne pokaže napredovanje bolezni. Glede adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja študije kažejo, da se je učinkovitost zdravila ohranila za mediano trajanje zdravljenja 5 let. Glede neoadjuvantnega zdravljenja so najnovejše študije, ki so raziskovale trajanje zdravljenja, pokazale večjo stopnjo odzivnosti in več bolnic, ki so po 4–8 mesecih postale primerne za ohranitveno operacijo dojke, po tem obdobju pa je bila korist le malo večja, in da traja zdravljenje vsaj 4–6 mesecev. Pri otrocih in mladostnikih je invazivni rak dojke

izredno redek, čeprav so že poročali o njem. Ker ni bilo kliničnih preskušanj, je CHMP zaključil, da varnost in učinkovitost zdravila Femara pri tej populaciji nista dokazani. Glede ledvične okvare je CHMP preučil razpoložljivo farmakokinetično poročilo in ugotovil, da se letrozol v glavnem izloča z jetrno presnovo, poročani ledvični očistek pa je manj kot 5 %. CHMP je ugotovil, da je sicer izločanje presnovkov po pričakovanjih počasnejše pri bolnikih z ledvično okvaro, vendar razpoložljivi podatki kažejo, da to ni vplivalo na varnostni profil zdravila in ni spremenilo farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. CHMP je zaključil, da pri bolnicah z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min niso potrebna posebna opozorila ali priporočila glede prilagoditve odmerkov. Glede okvare jeter je CHMP ugotovil, da so študije pokazale, da je zdravilo Femara varno pri blagi do zmerni jetrni insuficienci, da pa je malo izkušenj z uporabo pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter, nerakavih bolnikih s cirozo jeter in/ali jetrno insuficienco razreda C po razvrstitvi Child-Pugh. Ker dvakratna izpostavljenost letrozolu ni povezana s tveganjem za varnost, in ker se je treba premajhni izpostavljenosti izogibati, saj je bilo dokazano, da je učinkovitost odvisna od odmerka, je CHMP sklenil, da pri bolnikih s hudo okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati, vendar je v poglavje 4.4 treba vnesti opozorilo.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Glede predmenopavznega endokrinega statusa je CHMP ugotovil, da čeprav niso bila izvedena klinična preskušanja za varnost ali učinkovitost zdravila Femara pri ženskah pred menopavzo, obstajajo varnostni razlogi proti zdravljenju žensk pred menopavzo ali celo v perimenopavzi z letrozolom. Letrozol zavira encim, ki sodeluje pri sintezi estrogenov, ki so potrebni za pravilen razvoj zarodka in ploda. Zato se predvideva, da ima lahko Letrozol neželene učinke za zarodek ali plod, kar je bilo potrjeno v študijah na brejih podganah in kunkah. CHMP je zaključil, da obstajajo resna tveganja glede varnosti, ki utemeljujejo kontraindikacijo pri ženskah pred menopavzo, zlasti pri ženskah s predmenopavznim endokrinim statusom.

Glede okvare jeter je CHMP menil, da stroga kontraindikacija ni primerna za zdravljenje z letrozolom, ki lahko rešuje življenja in ima relativno benigni varnostni profil. Poleg tega se letrozol ne uvršča med zdravila z ozkim terapevtskim indeksom. Zato je CHMP v poglavje 4.4 raje vključil opozorilo, ki navaja, da ni dovolj podatkov o varnosti za bolnike s hudo okvaro organov.

Če je status receptorjev negativen ali neznan, je CHMP glede predoperativne uporabe letrozola menil, da kontraindikacija ni potrebna, saj je to že dovolj pojasnjeno v poglavju 4.4.

CHMP je pojasnil tudi kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem, tako da so podatki bolj vidni, in vključil kontraindikacije za znano preobčutljivost na letrozol ali katero koli pomožno snov.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP je predstavil opozorilo o pomenopavznem endokrinem statusu, saj so študije pokazale suboptimalno učinkovitost in večjo pogostnost in resnost neželenih dogodkov pri ženskah s perimenopavznim statusom. Glede ledvične okvare je CHMP ugotovil, da obstaja zelo malo podatkov za bolnike z očistkom kreatinina pod 10 ml/min, zato je soglašal, da je pri teh bolnikih potrebna previdnost. Glede okvare jeter je CHMP ugotovil, da ni bilo opozorilnega znaka v zvezi z varnostjo zdravila Femara pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter. Čeprav kontraindikacija pri teh bolnikih ni bila utemeljena, je CHMP vključil previdnostni ukrep.

Glede učinkov na kosti je CHMP pregledal podatke iz študij, ki kažejo, da je dolgoročna uporaba zdravila Femara povezana z bistveno višjo stopnjo osteoporoze in bistveno višjo stopnjo zlomov kosti kot pri tamoksifenu (adjuvantnem zdravljenju) ali placebo (podaljšanem adjuvantnem zdravljenju). Ženske z anamnezo zlomov in/ali osteoporoze so imele pogostejše zlome kosti kot ženske brez takšne anamneze, ne glede na zdravljenje. Zato je CHMP dodal izjavo glede učinkov na kosti, povezanih z uporabo zdravila Femara.

Glede raka dojke pri moških je CHMP ugotovil, da ni kliničnih preskušanj ali posebne sistematične preiskave o uporabi zdravila Femara za raka dojke pri moških. CHMP je izjavo prestavil iz poglavja 4.4 v poglavje 5.1. CHMP je dodal opozorilo tudi, da lahko estrogeni in/ali tamoksifen zmanjšajo

ravni letrozola v plazmi, kar zmanjšuje njegovo farmakološko delovanje, zato se je treba izogibati sočasni uporabi. Dodana je bila tudi izjava, ki odsvetuje uporabo zdravila Femara za bolnike z intoleranco za galaktozo, hudim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

CHMP je pregledal možnosti za medsebojno delovanje številnih snovi, vključno s cimetidinom in zdravili proti raku, pa tudi vlogo, ki jo imata CYP2A6 in CYP3A4 v presnovi letrozola. CHMP je menil, da pregledi kliničnih podatkovnih baz niso primerni za oceno tveganja za interakcije ali za oceno poročil o pomanjkanju interakcije, zato je odstranil sklicevanje na te preglede. Nazadnje je CHMP dodal izjavo, ki odsvetuje sočasno uporabo zdravila Femara z tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali estrogeni.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

CHMP je ugotovil, da ni ustreznih kliničnih preskušanj pri nosečnicah in da so poročali o posameznih primerih prirojenih napak pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu Femara, medtem ko so predklinične študije pokazale, da je letrozol embriotoksičen in fetotoksičen. CHMP je menil tudi, da obstaja pomislek glede zmanjšane učinkovitosti letrozola pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi. CHMP je opozoril tudi na omejitve sredstev za preprečevanje nosečnosti, zato je menil, da je treba pred začetkom in med zdravljenjem z zdravilom Femara dokončno ugotoviti pomenopavzni status in da ženske, ki nimajo dokončno ugotovljenega pomenopavznega statusa, ne smejo uporabljati zdravila Femara.

Druga poglavja

Za ostala poglavja je CHMP sprejel usklajeno besedilo, skladno s povzetki glavnih značilnosti zdravila, ki so odobreni na nacionalni ravni, čeprav je naredil manjše popravke. Zlasti za poglavje 4.8 – Neželeni učinki je bilo besedilo močno skrajšano in zgoščeno. Razpredelnica neželenih učinkov zdravila je bila oblikovana v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila, poleg tega pa je bilo več neželenih učinkov prestavljenih v ustreznejši razred organskega sistema. Glede opisa izbranih neželenih učinkov se je CHMP strinjal, da se ločijo metastatske, adjuvantne in podaljšane adjuvantne terapije. Za poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti je bilo besedilo močno skrajšano, da so poudarjene informacije za odobrene indikacije, ki so pomembne za zdravnika, ki to zdravilo predpisuje. Prav tako so dodali izjavo o odsotnosti študij o uporabi zdravila Femara za raka dojke pri moških.

Razlogi za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo

Podlaga za ta napotitveni postopek je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo. Po preučitvi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, poročil o oceni, ki sta jih priskrbela poročevalec in soporočevalec, in znanstvenih razprav v Odboru, je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Femara in z njim povezanih imen ugodno.

Ob upoštevanju, da

- je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,
- je Odbor na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom,

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom, katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Prilogo I) so navedeni v Prilogi III za zdravilo Femara in z njim povezana imena.