

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата**

## Научни заключения

### *Цялостно обобщение на научната оценка за Arimidex*

Arimidex (анастрозол/anastrozole) е високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При постменопаузални жени естрадиол се произвежда основно чрез превръщането на андростендион в естрон с помощта на ароматазния ензимен комплекс в периферните тъкани. Впоследствие естрон се превръща в естрадиол. Понижаването на нивата на естрадиол е показало положителен ефект при жени с рак на гърдата.

Arimidex първоначално е одобрен през 1995 г. в Обединеното кралство и чрез процедура по взаимно признаване в Австрия, Германия, Италия, Португалия и Испания. Във всички други държави-членки на ЕС продуктът е одобрен чрез национални процедури.

Поради различаващите се национални решения, взети от държавите-членки относно разрешението за употреба на гореспоменатия продукт, Европейската комисия уведомява СНМР/ЕМА за официално сезиране съгласно член 30 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, с оглед премахване на различията в национално приетите кратките характеристики на продукта и хармонизиране на различните кратки характеристики на продукта в рамките на ЕС.

### **Аспекти във връзка с качеството**

Качествените модули в заявлението за разрешение за употреба на Arimidex таблетки са хармонизирани и обновени от формат „Бележки към заявителите“ към формат „Общ технически документ“.

#### Спецификации

Спецификацията за активно вещество е хармонизирана и включва следните тестове: описание, идентификация, чистота на разтвора, сулфатна пепел, съдържание на вода, доза, свързани вещества, остатъчен разтворител, тежки метали, специфична повърхност и микроскопия.

Заявителят ще трябва да осигури спазване на съответната монография на Европейската фармакопея за анастрозол, която в момента е в процес на преразглеждане.

Описанието на активното вещество е в съответствие с приложимите насоки и стандарти.

Спецификацията на лекарствения продукт е хармонизирана и включва следните тестове: описание, средно тегло, идентификация, разтворимост, съдържание, единност на съдържанието, водно съдържание, продукти при разпадане, означаване на титаниев диоксид и микробното качество.

Описанието на лекарствения продукт е в съответствие с приложимите насоки и стандарти.

#### Устойчивост

Представени са данни за устойчивост от партии на производствено ниво на активното вещество и лекарствения продукт, който вече е одобрен в някои държави-членки. Във всички случаи резултатите са в рамките на одобрените спецификации.

Активното вещество е стабилно в условията, означени в досието.

Таблетките Arimidex са много стабилни в условията, препоръчани в информацията за продукта, напр. „да се съхранява под 30°C“.

#### Производител

Списъкът на производителите в хармонизираната версия на досието е обновен и централните, които вече не участват в производството не са включени.

### Клинични аспекти

#### Кратка характеристика на продукта

##### Точка 4.1 Терапевтични показания

Показанията като цяло са същите, но са изказани по различен начин в различните страни. С оглед хармонизирането на кратките характеристики на продукта за Arimidex, са приети следните терапевтични показания:

- ***Лечение на авансирал рак на гърдата с положителни хормонални рецептори при постменопаузални жени.***

В първото си предложение притежателят на разрешението за употреба предлага следния текст: *Лечение на авансирал рак на гърдата при постменопаузални жени. Ефикасността не е демонстрирана при пациенти, отрицателни за естрогенни рецептори, освен ако не са имали предходен положителен клиничен отговор на тамоксифен.* Въпреки това СМР смята, че това може да бъде погрешно изтълкувано като твърдение за ефект при пациенти, отрицателни за хормонални рецептори, когато всъщност то просто отразява критериите за включване в клиничните проучвания. Инхибиторите на ароматазата са демонстрирали ефикасност при пациенти, положителни за естрогенни рецептори, и са показали малка ефикасност при пациенти, отрицателни за хормонални рецептори, както може да се очаква от механизма на действие.

- ***Адювантно лечение на ранния инвазивен рак на гърдата с положителни хормонални рецептори при постменопаузални жени.***

Повечето от държавите-членки понастоящем имат еднакъв текст или текст с еднакво значение по отношение на това показание. Включването на термина „инвазивен“ е подкрепено от проучване Arimidex, Tamoxifen, приложени самостоятелно или в комбинация (АТАС), при което 9366 пациенти са оценени в 381 центъра в целия свят (3125 рандомизирани на анастрозол 1 mg като самостоятелно лечение, 3116 рандомизирани на тамоксифен 20 mg като самостоятелно лечение и 3125 рандомизирани на анастрозол и тамоксифен). Един от основните критерии за включване в това проучване е хистологично доказан, операбилен *инвазивен* рак на гърдата.

В малко страни показанието включва текст за понижаване на честотата на контралатерален рак на гърдата, базирано на вторична крайна точка в гореспоменатото проучване АТАС. СМР отбелязва, че притежателят на разрешението за употреба не предлага включването на този текст в хармонизираното показание и се съгласява с това. Текст за понижаване на честотата на контралатерален рак на гърдата не би увеличил пациентската популация и поради това трябва да бъде включен само в точка 5.1 на кратката характеристика на продукта.

- ***Адювантно лечение на ранния инвазивен рак на гърдата, положителен за хормонални рецептори при постменопаузални жени, които са били подложени на 2- до 3-годишно адювантно лечение с тамоксифен.***

В 19 от 29 страни, където Arimidex е одобрен, съществува идентичен текст за това показание. Останалите 10 страни понастоящем нямат текст за този ефект. Предложеното показание е подкрепено от фаза III изпитване (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 8), проведено при постменопаузални жени с ранен рак на гърдата, положителен за хормонални рецептори. Пациенти, които са преминали на лечение с Arimidex след 2-годишно адювантно лечение с тамоксифен, са имали значително подобрене в преживяването без заболяване в сравнение с пациенти, които са останали на лечение с тамоксифен.

#### **Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение**

СНМР взима предвид предложението на притежателя на разрешението за употреба за точка 4.2. Препоръчителната продължителност на лечението от 5 години е оправдана от резултатите на проучване АТАС, при което ефикасността на адювантното лечение с Arimidex е сравнена с адювантно лечение с тамоксифен. Текстът за дозировката не се различава значително в държавите-членки, но препоръките за употреба при бъбречно и чернодробно увреждане не са хармонизирани. Окончателният текст, приет за употреба при бъбречно и чернодробно увреждане, е както следва:

##### *Бъбречно увреждане*

*Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане приложението на Arimidex трябва да бъде извършвано с повишено внимание (вж. точка 4.4 и 5.2).*

##### *Чернодробно увреждане*

*Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно заболяване. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).*

#### **Точка 4.3 Противопоказания**

Притежателят на разрешението за употреба представя предложение за точка 4.3, което е основано на понастоящем съществуващите противопоказания в различните страни. Комитетът смята, че повечето от предложените противопоказания не са подходящи, като има предвид, че отразяват липсата на съответни данни, а не абсолютни противопоказания. „Пременопаузални жени“ и „пациенти със съпътстващо лечение с тамоксифен“ са премахнати от тази точка и информацията е преместена в точка 4.4. Информацията за тежко бъбречно увреждане и умерено до тежко чернодробно увреждане също е преместена в точка 4.4, тъй като въз основа на най-новите проучвания не се очаква значително повишение на експозицията при пациенти с бъбречно увреждане, и е наблюдавано само средно повишение на експозицията при пациенти с чернодробно увреждане. СНМР приема следния текст за тази точка:

*Arimidex е противопоказан при:*

- *бременни или кърмещи жени.*
- *пациенти с известна свръхчувствителност към анастрозол или някое от помощните вещества, както е указано в точка 6.1.*

#### **Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

СНМР взима предвид предложението на ПРУ за точка 4.4 и се съгласява с по-голямата част от съдържанието. Предложени са ревизирани предупреждения относно бъбречно и чернодробно увреждане.

Клирънсът (CL/F) на анастрозол, след перорално приложение не е променен при доброволци с тежко бъбречно увреждане (GFR <30ml/min) в проучване 1033IL/0018, в съответствие с факта,

че анастрозол се елиминира основно чрез метаболизиране. Поради това предложеното предупреждение при бъбречно нарушение е ревизирано, по молба на СНМР, за да отрази, че няма повишение на експозицията на анастрозол при пациенти с тежко бъбречно увреждане, но все пак приложението при подобни пациенти трябва да става с повишено внимание.

В проучване 1033IL/0014 клирънсът (CL/F) на анастрозол след перорално приложение е приблизително 30% по-нисък при доброволци със стабилна чернодробна цироза, въпреки че плазмените концентрации на анастрозол при доброволци с чернодробна цироза са в рамките на концентрациите, наблюдавани при здрави пациенти в други изпитвания. Поради това СНМР заключава, че липсата на данни от пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да бъде отбелязана, но като се вземе предвид фактът, че лекарственият продукт е потенциално животоспасяващ, предупреждение е по-подходящо от противопоказание. Приложението на Arimidex при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание.

В една страна кратката характеристика на продукта съдържа предупреждението: „*леко повишение на общия холестерол е наблюдавано при пациенти, лекувани с Arimidex. Пациенти с диагностицирана коронарно-съдова болест или рискови фактори трябва да бъдат наблюдавани по отношение на липидния им метаболизъм и да бъдат лекувани според действащите препоръки*“. СНМР подкрепя предложението на притежателя на разрешението за употреба да не се включва това предупреждение в хармонизирания текст, тъй като публикуваните клинични проучвания не показват значително повишение на общия холестерол или LDL, или понижаване на HDL след прием на Arimidex.

Окончателният текст, приет за тази точка, е следният:

#### Общо

*Arimidex не трябва да бъде използван при менопаузални жени. Менопаузата трябва да бъде определена чрез биохимично изследване (нива на лутеинизиращ хормон [LH], фоликулостимулиращ хормон [FSH] и/или естрадиол) при всеки пациент, при който има съмнение относно менопаузалния статус. Няма данни в подкрепа на употребата на Arimidex в комбинация с LHRH аналози.*

*Едновременното приложение на тамоксифен или лекарства, съдържащи естроген, и Arimidex трябва да се избягва, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (вж. точка 4.5 и 5.1).*

#### Влияние върху минералната костна плътност

*Тъй като Arimidex понижава нивата на циркулиращия естроген, той може да причини понижаване на минералната костна плътност с възможност за последващо повишение на риска от фрактури (вж. точка 4.8).*

*Жени с остеопороза или риск от остеопороза трябва да изследват минералната си костна плътност в началото на лечението и на редовни интервали след това. Лечение или профилактика на остеопороза трябва да бъде започнато както е подходящо и да бъде внимателно наблюдавано. Използването на определени лечения, напр. бифосфонати, може да спре по-нататъшна минерална загуба, причинена от Arimidex при постменопаузални жени, и може да се вземе предвид (вж. точка 4.8).*

#### Чернодробно увреждане

*Arimidex не е бил изследван при пациенти с рак на гърдата и умерено до тежко чернодробно увреждане. Експозицията на анастрозол може да бъде увеличена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2); приложението на Arimidex на пациенти с умерено и тежко*

чернодробно увреждане трябва да бъде извършвано с повишено внимание (вж. точка 4.2). Лечението трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск за отделния пациент.

#### Бъбречно увреждане

*Arimidex* не е бил изследван при пациенти с рак на гърдата и тежко бъбречно увреждане. Експозицията на анастрозол не е увеличена при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GRF < 30 \text{ ml/min}$ , вж. точка 5.2); при пациенти с тежко бъбречно увреждане, приложението на *Arimidex* трябва да бъде извършвано с повишено внимание (вж. точка 4.2).

#### Педиатрична популация

*Arimidex* не се препоръчва за употреба при деца и подрастващи, тъй като безопасността и ефикасността не са били установени при тази група пациенти (вж. точка 5.1).

*Arimidex* не трябва да се прилага при момчета с дефицит на хормон на растежа в допълнение към лечение с хормон на растежа. В основното клинично изпитване, ефикасността не е демонстрирана, а безопасността не е установена (вж. точка 5.1). Тъй като анастрозол понижава нивата на естрадиол, *Arimidex* не трябва да се прилага при момчета с дефицит на хормона на растежа в допълнение към лечение с хормон на растежа. Не са налични дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи.

#### Свърхчувствителност към лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на *Lact* или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

СНМР взема предвид текста, предложен от притежателя на разрешението за употреба за хармонизиране на тази точка, който включва факта, че клинични проучвания за взаимодействие на антипиридин и циметидин показват, че не са вероятни лекарствени взаимодействия, медиирани от цитохром P450. Комитетът смята, че наличните резултати от клинични проучвания и сегашното научно познание позволяват по-детайлно и информативно изразяване на възможните взаимодействия, медиирани от цитохром P450. Тъй като циметидин е известен като слаб, неспецифичен инхибитор на цитохром P450, е прието за по-значимо да се включи препратка към съществуващите данни за варфарин. Окончателният текст, приет за тази точка, е следният:

*Анастрозол инхибира цитохром P 1A2, 2C8/9 и 3A4 in vitro. Клинични проучвания с антипиридин и варфарин показват, че анастрозол в доза от 1 mg не потиска значимо метаболизма на антипиридин и R- и S-варфарин, което показва, че едновременното приложение на Arimidex с други лекарствени продукти не е вероятно да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от цитохром P ензими.*

*Ензимите, медиращи метаболизма на анастрозол, не са идентифицирани. Циметидин, слаб, неспецифичен инхибитор на цитохром P ензимите, не повлиява плазмените концентрации на анастрозол. Ефектът на силни инхибитори на цитохром P е неизвестен.*

*Преглед на базата данни за безопасност от клинични изпитвания не разкрива доказателства за значимо клинично взаимодействие при пациенти, лекувани с Arimidex, които също са получавали други често предписвани лекарствени продукти. Няма клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).*

*Едновременното приложение на тамоксифен или лекарства, съдържащи естроген, и Arimidex трябва да се избягва, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (вж. точка 4.4 и 5.1).*

#### **Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

В повечето държави кратката характеристика на продукта съдържа само противопоказание за употребата на анастрозол по време на бременност и кърмене без допълнителна информация. СНМР взима предвид предложението на притежателя на разрешението за употреба за противопоказание за употреба по време на бременност и кърмене, но смята, че трябва да бъде спомената липсата на данни при хора, както и да бъде включена репродуктивната токсичност при животни. В допълнение, Комитетът счита, че противопоказанието би било по-подходящо за кърмещи жени, отколкото за жени, при които има лактация. Също е добавено подзаглавие, свързано с фертилитета. Окончателният текст, който е приет за тази точка, е следният:

##### Бременност

*Няма данни от употребата на Arimidex при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Arimidex е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).*

##### Кърмене

*Няма данни за употребата на Arimidex по време на лактация. Arimidex е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).*

##### Фертилитет

*Ефектите на Arimidex по отношение на фертилитета при хора не са проучени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).*

#### **Точка 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма значими разлики по отношение на тази точка в кратката характеристика на продукта в различните страни. СНМР отбелязва и се съгласява с предложението на притежателя на разрешението за употреба за тази точка:

*Arimidex няма или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при употреба на Arimidex са докладвани слабост и сънливост, и е необходимо повишено внимание по време на шофиране или работа с машини, докато подобни симптоми продължават.*

#### **Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В точка 4.8 притежателят на разрешението за употреба предлага да уеднакви термините по системо-органен клас с MedDRA речника, включително групирането по честота, като хармонизира няколко честоти на нежелани реакции, които се различават в държавите-членки и да актуализира честотата на събития като синдром на Stevens-Johnson и ангиоедем от „неизвестна“ на „много рядка“, въз основа на данните от петгодишния анализ на проучване АТАС.

СНМР взима също предвид, че в началото на точката трябва да бъде включено обобщение на профила на безопасност в съответствие с насоките за кратката характеристика на продукта. Освен това СНМР изисква от притежателя на разрешението за употреба да включи

информация, налична в кратката характеристика на продукта в някои държави, за развитието на синдром на карпалния тунел в клиничните изпитвания. Като нежелани събития в точка 4.8 са добавени понижението на костната плътност и пурпура на Henoch-Schönlein.

#### **Точка 4.9 Предозиране**

Текстът на тази точка е сходен в кратката характеристика на продукта в повечето страни. СНМР приема следния текст, предложен от притежателя на разрешението за употреба:

*Има ограничен клиничен опит със случайно предозиране. При проучвания с животни анастрозол показва ниска остра токсичност. Проведени са клинични изпитвания с различни дози Arimidex, до 60 mg в единична доза, приложена на здрави мъже доброволци и до 10 mg дневно, приложени на жени след менопаузата с авансирал рак на гърдата; тези дозировки се понасят добре. Не е установена единична доза Arimidex, която да води до животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.*

*При лечение на предозиране трябва да се има предвид възможността да са приети множество агенти. Може да се предизвика повръщане, ако пациентът е в съзнание. Диализата може да помогне, защото Arimidex не се свързва във висока степен с протеините. Показано е общо подкрепящо лечение, включително често наблюдение на жизнените показатели и поставяне на пациента под наблюдение.*

#### **Точка 5.1 Фармакодинамични свойства**

СНМР взема предвид текста, предложен от притежателя на разрешението за употреба за тази точка, и предлага някои промени. Едно от предложенията, във връзка с проучване SABRE, споменава неутрален ефект на Arimidex върху плазмените липиди при пациенти, едновременно лекувани с ризендронат. СНМР изисква този текст да бъде изтрил, тъй като си противоречи с включването на хиперхолестеролия в точка 4.8 като често нежелано събитие. Притежателят на разрешението за употреба предлага също да бъде включено обобщение на проучванията при деца за гинекомастия и синдром на McCune-Albright, което вече е одобрено в някои страни. Това е прието, но може да се наложи да бъде ревизирано в бъдеще вследствие на провежданата процедура съгласно член 45 на Регламент № 1901/2006, изменен специфично за оценка на тези данни. В описанието на клиничните изпитвания са въведени други изменения, подкрепящи показанието за изясняване и рационализиране на информацията за предписващия лекар.

#### **Точка 5.2 Фармакокинетични свойства**

Текстът в тази точка не се различава значимо в различните страни. СНМР взема предвид предложението на притежателя на разрешението за употреба и изисква ревизиране на текста за фармакокинетиката в педиатричната популация, за да изясни точните характеристики на изследваната популация и възможното влияние върху получените резултати. Както е споменато по-горе, може да се наложи текстът на този параграф да бъде ревизиран в бъдеще, вследствие на провежданата процедура съгласно член 45 на Регламент № 1901/2006, изменен специфично за оценка на тези педиатрични данни.

#### **Точка 5.3 Предклинични данни за безопасност**

Повечето европейски страни са имали идентичен текст, включен в тази точка. СНМР приема предложението на притежателя на разрешението за употреба само с малки изменения.



## **Означения върху опаковката и листовката**

Приети са хармонизирани версии на означенията върху опаковката и листовката. Измененията на кратката характеристика на продукта, когато е уместно, са отразени също в листовката.

## **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката**

Като се има предвид, че:

- обхватът на сезирането е хармонизиран на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешенията за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета.

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Arimidex.