

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

## Vědecké závěry

### *Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Arimidex*

Arimidex (anastrozol) je vysoce selektivní nesteroidní inhibitor aromatázy. U žen po menopauze se estradiol vytváří primárně přeměnou androstendionu na estron pomocí aromatázového enzymového komplexu v periferních tkáních. Estron je následně přeměněn na estradiol. Ukázalo se, že snížení hladiny estradiolu v krevním oběhu má příznivý účinek u žen s karcinomem prsu.

Přípravek Arimidex byl poprvé schválen v roce 1995 ve Spojeném království a postupem vzájemného uznávání v Itálii, Německu, Portugalsku, Rakousku a Španělsku. Ve všech ostatních zemích EU byl přípravek schválen na základě národních postupů.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o schválení výše uvedeného přípravku, uvědomila Evropská komise výbor CHMP/agenturu EMA o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a došlo tak ke sjednocení souhrnů údajů o přípravku v celé EU.

### **Hlediska kvality**

Moduly kvality žádosti o registraci přípravku Arimidex tablety byly sjednoceny a aktualizovány z formátu informací pro žadatele (NTA) na formát obecného technického dokumentu (CTD).

#### Specifikace

Specifikace léčivé látky byla sjednocena a obsahuje následující zkoušky: popis, identifikace, čírost roztoku, síranový popel, obsah vody, síla, příbuzné látky, zbytkové rozpouštědlo, těžké kovy, specifický povrch a mikroskopie.

Žadatel bude muset zajistit soulad s příslušnou monografií Evropského lékopisu pro astronazol, který se v současné době reviduje.

Specifikace léčivé látky je v souladu se všemi příslušnými pokyny a standardy.

Specifikace léčivého přípravku byla sjednocena a obsahuje následující zkoušky: popis, průměrná hmotnost, totožnost, rozpouštění, obsah, jednotnost obsahu, obsah vody, produkty rozkladu, identifikace oxidu titaničitého, a mikrobiální kvalita.

Specifikace léčivého přípravku je v souladu se všemi příslušnými pokyny a standardy.

#### Stabilita

Byly předloženy údaje o stabilitě získané u škály výrobních šarží léčivé látky a léčivého přípravku, které již byly schváleny v některých členských státech. Ve všech případech se výsledky pohybovaly v rámci schválených specifikací.

Léčivá látka je stabilní za podmínek uvedených v dokumentaci.

Tablety přípravku Arimidex jsou velmi stabilní za podmínek doporučených v informacích o přípravku, to jest „uchovávejte při teplotě do 30°C“

## Výrobce

Seznam výrobců byl ve sjednocené verzi aktualizován a místa, která se již nepoužívají, do něj nebyla zahrnuta.

## **Klinické aspekty**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **Oddíl 4.1 Terapeutické indikace**

Indikace byly v podstatě stejné, avšak jejich formulace v jednotlivých zemích se lišily. Za účelem sjednocení souhrnů údajů o přípravku Arimidex byly schváleny následující indikace:

- ***Léčba pokročilého karcinomu prsu s pozitivitou na přítomnost hormonálních receptorů u žen po menopauze.***

Držitel rozhodnutí o registraci ve svém původním návrhu navrhoval toto znění: *Léčba pokročilého karcinomu prsu u žen po menopauze. Účinnost nebyla prokázána u pacientek s nepřítomností estrogenových receptorů, pokud se u nich dříve nevyskytla příznivá klinická odpověď na tamoxifen.* Výbor CHMP však měl za to, že tato formulace může být chybně vyložena a naznačovat účinek přípravku u pacientů s nepřítomností estrogenových receptorů, zatímco ve skutečnosti toto znění pouze odráží kritéria pro zařazení do klinických studií. Inhibitory aromatázy prokázaly účinnost u pacientek s pozitivitou na přítomnost estrogenových receptorů a prokázaly malou účinnost u pacientek bez přítomnosti hormonálních receptorů, jak lze předpokládat na základě mechanismu působení.

- ***Adjuvantní léčba časného stadia invazivního karcinomu prsu s pozitivitou na přítomnost hormonálních receptorů u žen po menopauze.***

Většina členských států používá s ohledem na tuto indikaci stejné znění nebo znění, které má stejný smysl. Zahrnutí výrazu „*invazivní*“ podporují údaje ze studie přípravků Arimidex a Tamoxifen samotných nebo v kombinaci (ATAC), v níž bylo hodnoceno 9 366 pacientek z 381 center po celém světě (3 125 bylo randomizováno do skupiny se samotným anastrozolem v dávce 1 mg, 3 116 do skupiny se samotným tamoxifenem v dávce 20 mg a 3 125 do skupiny s anastrozolem a tamoxifenem). Jedním z hlavních kritérií pro zařazení do této studie byl histologicky prokázaný operovatelný *invazivní* karcinom prsu.

V malém počtu zemí tato indikace zahrnuje zmínku o snížení incidence kontralaterálního karcinomu prsu založenou na sekundárním cílovém ukazateli z výše zmíněné studie ATAC. Výbor CHMP vzal na vědomí, že držitel rozhodnutí o registraci nenavrhl zařazení této zmínky do sjednocené indikace, a souhlasil s tím. Zmínka o snížení incidence kontralaterálního karcinomu prsu by nezvětšila populaci pacientek, a měla by být proto zahrnuta pouze v oddíle 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

- ***Adjuvantní léčba časného stadia invazivního karcinomu prsu u žen po menopauze, které užívaly 2 až 3 roky jako adjuvantní léčbu tamoxifenem.***

V 19 z 29 zemí, v nichž je přípravek Arimidex schválen, se používá pro tuto indikaci stejné znění. Zbývajících 10 zemí nemá v současné době pro tento účel žádnou formulaci. Navrhovanou indikaci podporuje studie fáze III (Rakouská studijní skupina pro karcinom prsu a kolorektální karcinom, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 8) provedená u žen po menopauze s časným stadiem karcinomu prsu pozitivního na přítomnost hormonálních receptorů. U pacientek, které přešly na léčbu přípravkem Arimidex po 2 letech adjuvantní léčby tamoxifenem, se výrazně zlepšila doba přežití bez známek nemoci v porovnání s pacientkami, které zůstaly na léčbě tamoxifenem.

#### **Oddíl 4.2 Dávkování a způsob podání**

Výbor CHMP vzal pro oddíl 4.2 na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci. Doporučená doba trvání léčby 5 let je zdůvodněna výsledky studie ATAC, ve které se porovnávala účinnost adjuvantní léčby přípravkem Arimidex s adjuvantní léčbou tamoxifenem. Formulace ohledně dávkování se mezi jednotlivými členskými státy významně nelišila, avšak doporučení týkající se použití u pacientek s postižením ledvin a jater nebyla sjednocena. Konečná verze znění přijatého pro použití u postižení ledvin a jater je následující:

#### *Postižení ledvin*

*U pacientek s mírným nebo středně závažným postižením ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování. U pacientek se závažným postižením ledvin je třeba podávat přípravek Arimidex obezřetně (viz oddíl 4.4 a 5.2).*

#### *Postižení jater*

*U pacientek s mírným onemocněním jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování. U pacientek se středně závažným až závažným postižením jater se doporučuje postupovat obezřetně (viz oddíl 4.4).*

### **Oddíl 4.3 Kontraindikace**

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh pro oddíl 4.3, který byl založen na stávajících kontraindikacích v různých zemích. Výbor usoudil, že většina navrhaných kontraindikací není jako taková vhodná, neboť odráží spíše nedostatek náležitých informací nežli absolutní kontraindikace. „Ženy před menopauzou“ a „pacientky se souběžnou léčbou tamoxifenem“ byly z tohoto oddílu vyjmuty a příslušné informace přesunuty do oddílu 4.4. Informace týkající se závažného postižení ledvin a středně závažného nebo závažného postižení jater byly také přesunuty do oddílu 4.4, neboť na základě nejnovějších studií se u postižení ledvin neočekává významné zvýšení expozice, a u pacientek s postižením jater bylo pozorováno pouze malé zvýšení expozice. Výbor CHMP přijal pro tento oddíl následující znění:

*Přípravek Arimidex je kontraindikován u:*

- *těhotných nebo kojících žen.*
- *pacientek se známou přecitlivělostí na anastrozol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v oddíle 6.1.*

### **Oddíl 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci pro oddíl 4.4 a souhlasil s většinou obsahu. Byla navržena přepracovaná upozornění týkající se postižení ledvin a jater.

Zdánlivá clearance (CL/F) anastrozolu po perorálním podání se u dobrovolníků se závažným postižením ledvin (GFR <30 ml/min) ve studii 1033IL/0018 nezměnila, což odpovídá skutečnosti, že anastrozol je přednostně eliminován metabolicky. Proto bylo na žádost výboru CHMP přepracováno upozornění ohledně postižení ledvin tak, aby odráželo fakt, že expozice anastrozolu není u pacientek se závažným postižením ledvin zvýšená, nicméně i nadále by se měl těmto pacientkám anastrozol podávat s obezřetností.

Zdánlivá clearance (CL/F) anastrozolu po perorálním podání byla ve studii 1033IL/0014 přibližně o 30 % nižší u dobrovolníků se stabilní cirhózou jater, třebaže plazmatické koncentrace anastrozolu se u dobrovolníků s jaterní cirhózou pohybovaly v rozmezí pozorovaném u zdravých jedinců v jiných studiích. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že je třeba upozornit na nedostatek údajů u středně závažného až závažného postižení jater, avšak s ohledem na skutečnost, že přípravek může představovat život zachraňující léčbu, je vhodné podat tuto informaci jako upozornění, nikoliv jako kontraindikaci. Přípravek Arimex by se měl podávat pacientkám s postižením jater obezřetně.

V jedné zemi obsahoval souhrn údajů o přípravku upozornění „u pacientek léčených přípravkem Arimidex bylo pozorováno lehké zvýšení celkového cholesterolu. U pacientek, které mají potvrzené koronární onemocnění nebo rizikové faktory pro takové onemocnění, by se měla sledovat hladina lipidů a měly by být léčeny v souladu s platnými pokyny“. Výbor CHMP podpořil návrh držitele rozhodnutí o registraci neuvádět toto upozornění ve sjednoceném znění, neboť zveřejněné klinické studie nenaznačují významné zvýšení celkového cholesterolu nebo LDL cholesterolu či snížení HDL cholesterolu po užívání přípravku Arimidex.

Konečné znění přijaté pro tento oddíl je:

### Obecně

*Přípravek Arimidex by se neměl užívat u žen před menopauzou. V případě pacientek, u kterých existují pochybnosti ohledně proběhlé menopauzy, by měla být menopauza určena biochemicky (hladiny luteinizačního hormonu [LH], folikulostimulačního hormonu [FSH] a/nebo estradiolu). Údaje na podporu užívání přípravku Arimidex s analogy luteriberinu nejsou k dispozici.*

*Mělo by se zabránit souběžnému užívání tamoxifenu či léčivých přípravků obsahujících estrogen s přípravkem Arimidex, neboť to může snížit jeho farmakologický účinek (viz oddíl 4.5 a 5.1).*

### Vliv na hustotu kostní tkáně

*Poněvadž přípravek Arimidex snižuje hladinu estrogenu v krevním oběhu, může způsobit snížení hustoty kostní tkáně s možným následujícím zvýšením rizika zlomenin (viz oddíl 4.8).*

*U žen s osteoporózou nebo s rizikem osteoporózy by se měla na začátku léčby a poté v pravidelných intervalech stanovit hustota kostní tkáně. Podle potřeby by se měla zahájit a pečlivě sledovat léčba či profylaxe osteoporózy. Užívání specifických léčivých přípravků, např. bifosfonátů, může u žen po menopauze zastavit další úbytek kostních minerálů způsobený přípravkem Arimidex, a mohlo by se proto o něm uvažovat (viz oddíl 4.8).*

### Postižení jater

*Přípravek Arimidex nebyl zkoumán u pacientek s karcinomem prsu se středně závažným či závažným postižením jater. U jedinců s postižením jater může dojít ke zvýšení expozice anastrozolu (viz oddíl 5.2); přípravek Arimidex by se měl podávat pacientkám se středně závažným a závažným postižením jater obezřetně (viz oddíl 4.2). Léčba by měla být založena na individuálním posouzení poměru přínosu a rizik pro konkrétní pacientku.*

### Postižení ledvin

*Přípravek Arimidex nebyl zkoumán u pacientek s karcinomem prsu se závažným postižením ledvin. U jedinců se závažným postižením ledvin nedochází ke zvýšení expozice anastrozolu ( $GRF < 30 \text{ ml/min}$ , viz oddíl 5.2); přípravek Arimidex by se měl podávat pacientkám se závažným postižením ledvin obezřetně (viz oddíl 4.2).*

### Pediatrická populace

*Přípravek Arimidex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících, protože v této skupině pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku (viz oddíl 5.1).*

*Přípravek Arimidex by se neměl podávat chlapcům s deficitem růstového hormonu jako doplněk k léčbě růstovým hormonem. V pilotní klinické studii nebyla prokázána účinnost a nebyla stanovena bezpečnost (viz oddíl 5.1). Jelikož anastrozol snižuje hladinu estradiolu, nesmí se přípravek Arimidex podávat dívkám s deficitem růstového hormonu jako doplněk léčby růstovým hormonem. Nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících.*

### Přecitlivělost na laktózu

*Tento přípravek obsahuje laktózu. Tento přípravek by neměly užívat pacientky se vzácnými dědičnými potížemi, jako je nesnášenlivost galaktózy, Lappova deficience laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy.*

### **Oddíl 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Výbor CHMP vzal na vědomí znění navržené pro harmonizaci tohoto oddílu držitelem rozhodnutí o registraci, které obsahovalo sdělení týkající se skutečnosti, že klinické studie interakcí s antipyridinem a cimetidinem naznačují, že významné lékové interakce zprostředkované enzymem cytochrom P450 nejsou pravděpodobné. Výbor usoudil, že dostupné výsledky studií a stávající vědecké poznatky dovolují formulovat informace o možných interakcích s enzymem cytochrom P450 podrobněji a informativněji. Poněvadž je v současné době známo, že cimetidin je slabý a nespecifický inhibitor cytochromu P450, považovalo se za vhodnější přidat zmínku o stávajících údajích týkajících se warfarinu. Konečné znění přijaté pro tento oddíl je:

*Anastrozol působí in vitro inhibičně na enzymy CYP 1A2, 2C8/9 a 3A4. Klinické studie s antipyridinem a warfarinem prokázaly, že anastrozol v dávce 1 mg neměl významné inhibiční účinky na metabolismus antipyridinu a R- a S-warfarinu, což naznačuje, že souběžné podávání přípravku Arimidex s jinými léčivými přípravky pravděpodobně nepovede ke klinicky významným lékovým interakcím zprostředkovaným enzymy CYP.*

*Enzymy podílející se na metabolismu anastrozolu dosud nebyly identifikovány. Cimetidin, nespecifický slabý inhibitor enzymů CYP, neměl na plazmatické koncentrace anastrozolu vliv. Účinek silných inhibitorů enzymů CYP není znám.*

*Přezkoumání bezpečnostní databáze klinických studií neodhalilo důkazy klinicky významných interakcí u pacientů léčených přípravkem Arimidex, kteří užívali také další běžně předepisované léčivé přípravky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s bifosfonáty (viz oddíl 5.1).*

*Mělo by se zabránit souběžnému užívání tamoxifenu či léčivých přípravků obsahujících estrogen s přípravkem Arimidex, neboť to může snížit jeho farmakologický účinek (viz oddíl 4.4 a 5.1).*

### **Oddíl 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ve většině zemí obsahovaly souhrny údajů o přípravku pouze kontraindikaci pro užívání anastrozolu v období těhotenství a kojení a žádné další informace. Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci kontraindikovat užívání přípravku v období těhotenství a kojení, avšak usoudil, že by se měla uvést zmínka o nedostatku údajů u lidí, a také zmínka o reprodukční toxicitě u zvířat. Výbor dále usoudil, že kontraindikace je vhodnější pro kojící ženy nežli pro laktující ženy. Také byl do tohoto oddílu přidán podnadpis o fertilitě. Konečné znění přijaté pro tento oddíl je:

#### Těhotenství

*Neexistují žádné údaje o používání přípravku Arimidex u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz oddíl 5.3). Přípravek Arimidex je kontraindikován během těhotenství (viz oddíl 4.3).*

#### Kojení

*O použití přípravku Arimidex v období laktace nejsou žádné údaje. Podávání přípravku Arimidex je v průběhu kojení kontraindikováno (viz oddíl 4.3).*

#### Fertilita

*Účinky přípravku Arimidex na fertilitu nebyly u lidí studovány. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz oddíl 5.3).*

#### **Oddíl 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tyto oddíly souhrnů údajů o přípravku se mezi jednotlivými zeměmi významně nelišily. Výbor CHMP vzal pro tento oddíl na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a schválil jej:

*Přípravek Arimidex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání přípravku Arimidex však byla hlášena astenie a somnolence, a pokud takové příznaky přetrvávají, je třeba při řízení či obsluze strojů zachovávat obezřetnost.*

#### **Oddíl 4.8 Nežádoucí účinky**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednotit v oddíle 4.8 výrazy tříd orgánových systémů se slovníkem MedDRA, včetně rozdělení do skupin podle frekvence výskytu, kde je třeba sjednotit četnosti závažných nežádoucích reakcí, které se mezi členskými státy lišily, a zaktualizovat frekvenci příhod jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a angioedém z „není známo“ na „velmi vzácné“ na základě údajů z pětileté analýzy studie ATAC. Výbor CHMP také usoudil, že je třeba na začátek tohoto oddílu začlenit shrnutí bezpečnostního profilu v souladu s pokyny pro souhrn údajů o přípravku. Výbor CHMP dále držitele rozhodnutí o registraci požádal, aby začlenil informace, které jsou v některých zemích obsaženy v souhrnu údajů o přípravku, o výskytu syndromu karpálního tunelu v klinických studiích. Snížení kostní denzity a Henochova-Schönleinova purpura byly do oddílu 4.8 přidány jako nežádoucí příhody.

#### **Oddíl 4.9 Předávkování**

Ve většině zemí bylo znění tohoto oddílu souhrnu údajů o přípravku podobné. Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním navrženým držitelem rozhodnutí o registraci:

*Klinické zkušenosti s náhodným předávkováním jsou omezené. Anastrozol prokázal ve studiích na zvířatech nízkou akutní toxicitu. Byly provedeny klinické studie s různým dávkováním přípravku Arimidex, až do 60 mg přípravku podaného v jednotlivé dávce zdravým mužským dobrovolníkům a až 10 mg přípravku podávaného denně ženám po menopauze s pokročilým karcinomem prsu; tato dávkování byla dobře snášena. Jednotlivá dávka přípravku Arimidex, která vede k příznakům ohrožujícím život, nebyla stanovena. Na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum, a proto musí být léčba symptomatická.*

*V případě léčby předávkování je třeba vzít na zřetel možnost, že pacient mohl užít několik různých látek. Pokud je pacient v bdělém stavu, je možné vyvolat zvracení. Pomoci může dialýza, neboť přípravek Arimidex se neváže ve vysoké míře na proteiny. Je indikována celková podpůrná péče, včetně sledování vitálních funkcí a pečlivého sledování stavu pacienta.*

#### **Oddíl 5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Výbor CHMP vzal na vědomí znění, které pro tento oddíl navrhl držitel rozhodnutí o registraci, a navrhl několik úprav. Jedno navrhované tvrzení, které se týkalo studie SABRE, zmiňovalo neutrální účinek přípravku Arimidex na plazmatické lipidy u pacientů souběžně léčených risendronátem. Výbor CHMP požádal, aby bylo toto sdělení odstraněno, neboť si vzájemně odporuje se zařazením hypercholesterolemie jako častého nežádoucího účinku v oddíle 4.8. Držitel rozhodnutí o registraci také navrhl začlenit souhrn pediatrických studií gynekomastie a McCuneova-Albrightova syndromu, který již byl schválen v několika zemích. Tento návrh byl přijat, avšak v budoucnosti bude třeba jej

zrevidovat v důsledku právě probíhajícího postupu podle článku 45 nařízení 1901/2006 v platném znění speciálně za účelem zhodnocení těchto údajů. Další změny byly provedeny v popise klinických studií podporujících indikaci, aby se ujasnily a usměrnily informace pro lékaře, kteří léky předepisují.

### **Oddíl 5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Znění tohoto oddílu se mezi jednotlivými zeměmi výrazně nelišilo. Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a požádal o přepracování formulace týkající se farmakokinetiky u pediatrické populace tak, aby se objasnily přesné vlastnosti studované populace a jejich možný dopad na získané výsledky. Jak je uvedeno výše, je možné, že znění tohoto odstavce bude třeba v budoucnosti zrevidovat v důsledku právě probíhajícího postupu podle článku 45 nařízení 1901/2006 v platném znění speciálně za účelem zhodnocení tohoto souboru pediatrických údajů.

### **Oddíl 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Většina evropských zemí použila v tomto oddíle shodné znění. Výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci pouze s malými úpravami.

### **Označení na obalu a příbalové informace**

Byly přijaty sjednocené verze označení na obalu a příbalových informací. Změny provedené v souhrnu údajů o přípravku se také zohlednily v příbalových informacích, pokud to bylo vhodné.

## ***Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích***

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích,
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Arimidex. Související souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.