

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé,  
etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA**

## Videnskabelige konklusioner

### *Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Arimidex*

Arimidex (anastrozol) er en kraftigt selektiv, non-steroid aromatasehæmmer. Hos postmenopausale kvinder produceres østradiol primært ved omdannelse af androstenedion til østron via aromataseenzymkomplekset i perifere væv. Østron omdannes efterfølgende til østradiol. Reduktion af østradiolniveauer i blodet har en påvist gavnlig virkning hos kvinder med brystcancer.

Arimidex blev godkendt første gang i Det Forenede Kongerige i 1995 og via en gensidig anerkendelsesprocedure i Østrig, Tyskland, Italien, Portugal og Spanien. I alle andre EU-lande er godkendelse sket via nationale procedurer.

På grund af de forskellige nationale beslutninger i medlemsstaterne vedrørende godkendelse af førnævnte lægemiddel indgav Europa-Kommissionen meddelelse til CHMP/EMA om en officiel indbringelse i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer for at løse divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

### **Kvalitetsaspekter**

Kvalitetsafsnittene i ansøgningen om markedsføringstilladelse til Arimidex-tabletter er harmoniseret og opdateret fra formatet "Vejledning til ansøgere" til "Fælles teknisk dokument".

#### Specifikationer

Specifikationen af det aktive stof er harmoniseret og inkluderer følgende test: beskrivelse, identifikation, klarhed af opløsning, sulfataske, vandindhold, styrke, relaterede stoffer, restsolvent, tungmetaller, specifikt overfladeareal og mikroskopi.

Ansøgeren skal sørge for overholdelse af den relevante monograf vedrørende anastrozol i Den Europæiske Farmakopé, som i øjeblikket er under revidering.

Specifikationen af det aktive stof følger alle relevante retningslinjer og standarder.

Lægemiddelspecifikationen er harmoniseret og inkluderer følgende test: beskrivelse, gennemsnitsvægt, identitet, opløsning, indhold, indholdets ensartethed, vandindhold, nedbrydningsprodukter, identifikation af titandioxid og mikrobiel kvalitet.

Lægemiddelspecifikationen følger alle relevante retningslinjer og standarder.

#### Stabilitet

Der blev fremlagt stabilitetsdata fra batch i produktionsstørrelse af det aktive stof og lægemiddel, som allerede er godkendt i nogle medlemsstater. I alle tilfælde lå resultaterne inden for de godkendte specifikationer.

Det aktive stof er stabilt under de forhold, som er anført i dossieret.

Arimidex-tabletter er meget stabile under de forhold, der anbefales i produktinformationen, dvs. "opbevares ved temperaturer under 30 °C".

## Fremstillere

Listen over fremstillere i den harmoniserede udgave af dossieret er opdateret, og de centre, som ikke længere er i brug, er ikke inkluderet.

## **Kliniske aspekter**

### **Produktresumé**

#### **Punkt 4.1 Terapeutiske indikationer**

Indikationerne var i al væsentlighed de samme, men formuleret forskelligt i de forskellige lande. For at kunne harmonisere produktresuméerne blev følgende terapeutiske indikationer vedtaget:

- ***Behandling af fremskreden hormonreceptorpositiv cancer mammae hos postmenopausale kvinder.***

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog først følgende ordlyd: *Behandling af fremskreden cancer mammae hos postmenopausale kvinder. Virkning er ikke påvist hos østrogenreceptornegative patienter, medmindre de tidligere har haft positiv klinisk respons på tamoxifen.* CHMP vurderede dog, at dette kunne misfortolkes som en antydning af virkning hos hormonreceptornegative patienter, selvom teksten faktisk kun afspejler inklusionskriterierne i kliniske undersøgelser.

Aromatasehæmmere har påvist virkning hos østrogenreceptorpositive patienter og har vist sig at have ringe virkning på hormonreceptornegative patienter, hvilket er at forvente på baggrund af virkningsmekanismen.

- ***Adjuverende behandling af tidlig invasiv hormonreceptorpositiv cancer mammae hos postmenopausale kvinder.***

De fleste af medlemsstaterne har i øjeblikket den samme formulering eller en formulering med samme betydning med hensyn til denne indikation. Inklusion af termen "*invasiv*" understøttes af data fra ATAC-undersøgelsen (Arimidex, Tamoxifen, alene eller i kombination), hvor 9 366 patienter fra 381 centre over hele verden blev evalueret (3 125 randomiseret til anastrozol 1 mg alene, 3 116 randomiseret til tamoxifen 20 mg alene og 3 125 randomiseret til anastrozol plus tamoxifen). Et af hovedinklusionskriterierne til denne undersøgelse var histologisk påvist, operabel *invasiv* brystcancer. I et lille antal lande omfatter indikationen en henvisning til reduktion i forekomsten af kontralateral brystcancer, som er baseret på et sekundært endpoint i den tidligere nævnte ATAC-undersøgelse. CHMP bemærkede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke foreslog, at den blev inkluderet i den harmoniserede indikation, og erklærede sig enig. En henvisning til reduktion i forekomsten af kontralateral brystcancer ville ikke bidrage til patientpopulationen og skulle derfor kun inkluderes i pkt. 5.1 i produktresuméet.

- ***Adjuverende behandling af tidlig invasiv hormonreceptorpositiv cancer mammae hos postmenopausale kvinder, som i 2-3 år har fået adjuverende behandling med tamoxifen.***

Identisk ordlyd for denne indikation findes i 19 ud af de 29 lande, hvor Arimidex er godkendt. De resterende 10 lande har i øjeblikket ingen beskrivelse af denne virkning. Den foreslåede indikation understøttes af en fase III-undersøgelse (østrigsk undersøgelsesgruppe for bryst- og kolorektalcancer [ABC SG] 8), som er udført hos postmenopausale kvinder med tidlig hormonreceptorpositiv brystcancer. Patienter, som skiftede til Arimidex efter 2 års adjuverende behandling med tamoxifen, havde en signifikant forbedring i sygdomsfri overlevelse sammenlignet med patienter, som forblev på tamoxifen.

## Punkt 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

CHMP noterede sig forslaget til pkt. 4.2 fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. En anbefalet behandlingsvarighed på 5 år er berettiget af resultaterne af ATAC-undersøgelsen, hvor virkningen af adjuverende behandling med Arimidex blev sammenlignet med adjuverende behandling med tamoxifen. Ordlyden vedrørende dosering var ikke signifikant forskellig i medlemsstaterne, men anbefalinger vedrørende anvendelse hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion var ikke harmoniseret. Den endelige vedtagne ordlyd vedrørende anvendelse hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion er som følger:

### *Nedsat nyrefunktion*

*Ændring af dosis anbefales ikke hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion bør Arimidex administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).*

### *Nedsat leverfunktion*

*Ændring af dosis anbefales ikke hos patienter med let nedsat leverfunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).*

## Punkt 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag til pkt. 4.3, som var baseret på de nuværende kontraindikationer i de forskellige lande. Udvalget var af den opfattelse, at de fleste af de foreslåede kontraindikationer ikke var relevante som sådan, da de afspejlede manglen på relevante data, mere end de var absolutte kontraindikationer. "Præmenopausale kvinder" og "patienter med samtidig tamoxifenbehandling" blev slettet fra dette punkt og oplysningerne flyttet til pkt. 4.4. Oplysninger om svært nedsat nyrefunktion og moderat eller svært nedsat leverfunktion blev også flyttet til pkt. 4.4, da der ifølge de nyeste undersøgelser ikke forventes en signifikant forøgelse af eksponeringen med nedsat nyrefunktion, og der kun blev observeret en beskedent øgning i eksponeringen hos patienter med nedsat leverfunktion. CHMP vedtog følgende ordlyd for dette punkt:

*Arimidex er kontraindiceret til:*

- *gravide eller ammende kvinder*
- *patienter med kendt overfølsomhed over for anastrozol eller over for et eller flere af de hjælpestoffer, som er anført i pkt. 6.1.*

## Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP bemærkede forslaget til pkt. 4.4 fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og var enig i det meste af indholdet. Der blev foreslået reviderede advarsler vedrørende nedsat nyre- og leverfunktion.

Den tilsyneladende clearance (CL/F) af anastrozol efter oral administration forblev uændret hos frivillige med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min.) i undersøgelsen 1033IL/0018, hvilket stemmer overens med, at anastrozol primært elimineres ved metabolisering. Derfor blev den foreslåede advarsel vedrørende nedsat nyrefunktion ændret på anmodning fra CHMP, så den afspejler, at eksponeringen for anastrozol ikke forøges hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, men at der alligevel skal udvises forsigtighed med administration af lægemidlet hos disse patienter.

I undersøgelsen 1033IL/0014 var den tilsyneladende clearance (CL/F) af anastrozol efter oral administration omkring 30 % lavere hos frivillige med stabil levercirrhose, selvom plasmakoncentrationerne af anastrozol hos frivillige med levercirrhose lå inden for de koncentrationer, som ses hos normale forsøgspersoner i andre undersøgelser. Derfor konkluderede CHMP, at manglen på data ved moderat til svært nedsat leverfunktion skal påpeges, men i betragtning af, at lægemidlet er en potentielt livreddende behandling, var det relevant med en advarsel snarere end en

kontraindikation. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Arimidex til patienter med nedsat leverfunktion.

I ét land indeholdt produktresuméet advarslen "*der er observeret små stigninger i totalcholesterol hos patienter, som er behandlet med Arimidex. Patienter, som præsenterer sig med bekræftet koronarsygdom eller risikofaktorer forbundet hermed, bør gennemgå lipidmonitorering og bør behandles i henhold til gældende retningslinjer*". CHMP støttede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om ikke at inkludere denne advarsel i den harmoniserede ordlyd, da de publicerede kliniske undersøgelser ikke viser en signifikant stigning i total- eller LDL-cholesterol eller et fald i HDL-cholesterol efter anvendelse af Arimidex.

Den endelige vedtagne ordlyd af dette punkt er som følger:

### Generelt

*Arimidex bør ikke anvendes til præmenopausale kvinder. Menopausen bør defineres biokemisk (niveauer af luteiniserende hormon [LH], follikelstimulerende hormon [FSH] og/eller østradiol) hos alle patienter, hvor der er tvivl om menopausal status. Der foreligger ingen data, som understøtter anvendelse af Arimidex med LHRH-analoger.*

*Samtidig administration af tamoxifen eller østrogenholdige behandlinger og Arimidex bør undgås, da dette kan mindske dets farmakologiske virkning (se pkt. 4.5 og 5.1).*

### Virkning på knoglemineraldensitet

*Da Arimidex sænker østrogenniveauerne i blodet, kan dette medføre en reduktion i knoglemineraldensiteten og en deraf følgende mulighed for øget frakturrisiko (se pkt. 4.8).*

*Kvinder med osteoporose eller med risiko for osteoporose bør gennemgå en formel vurdering af deres knoglemineraldensitet ved behandlingens begyndelse og med regelmæssige intervaller derefter. Behandling eller profylakse af osteoporose skal igangsættes efter behov og omhyggeligt monitoreres. Anvendelse af specifikke behandlinger, f.eks. bisfosfonater, kan forhindre yderligere tab af knoglemineral, som skyldes Arimidex, hos postmenopausale kvinder og kan overvejes (se pkt. 4.8).*

### Nedsat leverfunktion

*Arimidex er ikke undersøgt hos patienter med cancer mammae med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Eksponering for anastrozol kan øges hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Administration af Arimidex hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.2). Behandlingen skal baseres på en vurdering af fordele og risici for den enkelte patient.*

### Nedsat nyrefunktion

*Arimidex er ikke undersøgt hos patienter med cancer mammae med svært nedsat nyrefunktion. Eksponeringen for anastrozol er ikke forhøjet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GRF < 20 ml/min., se pkt. 5.2). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion bør Arimidex administreres med forsigtighed (se pkt. 4.2).*

### Pædiatrisk population

*Arimidex anbefales ikke til børn og unge pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning i denne patientgruppe (se pkt. 5.1).*

*Arimidex bør ikke anvendes til drenge med væksthormonmangel som tillæg til behandlingen med væksthormon. I en klinisk pivotalundersøgelse blev virkningen ikke påvist, og sikkerheden ikke*

klarlagt (se pkt. 5.1). Da anastrozol nedsætter østradiolniveauerne, må Arimidex ikke anvendes til piger med væksthormonmangel som tillæg til behandlingen med væksthormon. Der foreligger ingen data vedrørende sikkerheden på langt sigt hos børn og unge.

#### Overfølsomhed over for lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapps lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

### **Punkt 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

CHMP bemærkede den ordlyd, indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog til harmonisering af dette punkt, som indeholdt et udsagn om, at kliniske interaktionsundersøgelser af antipyridin og cimetidin viser, at signifikante lægemiddelinteraktioner medieret af cytochrom P450 er usandsynlige. Udvalget vurderede, at foreliggende undersøgelsesresultater og den aktuelle videnskabelige viden tillader en mere detaljeret og informativ ordlyd vedrørende de potentielle cytochrom P450-interaktioner. Da cimetidin i øjeblikket vides at være en svag, uspecifik cytochrom P450-hæmmer, ansås det for mere relevant at inkludere en henvisning til eksisterende data om warfarin. Den endelige vedtagne ordlyd af dette punkt er som følger:

*Anastrozol hæmmer CYP 1A2, 2C8/9 og 3A4 in vitro. Kliniske undersøgelser med antipyrin og warfarin viste, at anastrozol ved en dosis på 1 mg ikke signifikant hæmmer antipyrins samt R- og S-warfarins metabolisme, hvilket viser, at samtidig administration af Arimidex og andre lægemidler sandsynligvis ikke vil resultere i klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner medieret af CYP-enzymet.*

*De enzymer, som medierer metabolisme af anastrozol, er ikke identificeret. Cimetidin, som er en svag, uspecifik hæmmer af CYP-enzymet, påvirkede ikke plasmakoncentrationerne af anastrozol. Virkningen af potente CYP-hæmmere er ukendt.*

*En gennemgang af den kliniske undersøgelsessikkerhedsdatabase viste ingen dokumentation for klinisk signifikant interaktion hos patienter, som blev behandlet med Arimidex, og som også fik andre almindeligt ordinerede lægemidler. Der var ingen klinisk signifikante interaktioner med bisfosfonater (se pkt. 5.1).*

*Samtidig administration af tamoxifen eller østrogenholdige behandlinger og Arimidex bør undgås, da dette kan mindske dets farmakologiske virkning (se pkt. 4.4 og 5.1).*

### **Punkt 4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

I de fleste lande indeholder produktresuméet kun en kontraindikation til anvendelse af anastrozol under graviditet og amning og ikke yderligere oplysninger. CHMP bemærkede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at kontraindicere anvendelse under graviditet og amning, men mente, at der skulle henvises til manglende data hos mennesker og til reproduktionstoksicitet hos dyr. Desuden mente udvalget, at kontraindikationen ville være mere relevant for ammende kvinder end for lakterende kvinder. Der blev også indført en underoverskrift om fertilitet. Den endelige vedtagne ordlyd af dette punkt er som følger:

#### Graviditet

*Der er ingen data fra anvendelse af Arimidex til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Arimidex er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).*

## Amning

*Der foreligger ingen data om Arimidex under laktation. Arimidex er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3)."*

## Fertilitet

*Arimidex' virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).*

### **Punkt 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der var ingen signifikante forskelle på dette punkt i produktresuméet i de forskellige lande. CHMP noterede sig og var enig i forslaget til dette punkt fra indehaveren af markedsføringstilladelsen:

*Arimidex påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der foreligger dog indberetninger om asteni og somnolens i forbindelse med anvendelse af Arimidex, og der bør udvises forsigtighed ved kørsel eller arbejde med maskiner, hvis sådanne symptomer varer ved.*

### **Punkt 4.8 Bivirkninger**

I pkt. 4.8 foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at rette betegnelserne for organklasser ind efter MedDRA-terminologien, herunder grupperinger af hyppigheder, harmonisering af flere bivirkningshyppigheder, som var forskellige i medlemsstaterne, og opdatering af hyppigheden af bivirkninger som Stevens-Johnsons syndrom og angioødem fra "ikke kendt" til "meget sjælden" på baggrund af data fra ATAC-undersøgelsens 5-års-analyse. CHMP vurderede også, at der skulle inkluderes et resumé af sikkerhedsprofilen i starten af afsnittet i overensstemmelse med produktresumévejledningen. CHMP bad derudover indehaveren af markedsføringstilladelsen om at inkludere oplysninger, som findes i produktresuméet i nogle lande, om forekomsten af karpaltunnelsyndrom i kliniske undersøgelser. Fald i knogledensitet og Schönlein-Henochs purpura blev tilføjet som bivirkninger i pkt. 4.8.

### **Punkt 4.9 Overdosering**

Ordlyden af dette punkt i produktresuméet var sammenlignelig i de fleste lande. CHMP godkendte følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

*Der er begrænset klinisk erfaring med utilsigtet overdosering. I dyreforsøg viste anastrozol lav akut toksicitet. Der er udført kliniske undersøgelser med forskellige doser af Arimidex, op til 60 mg i en enkelt dosis til raske frivillige mandlige forsøgspersoner og op til 10 mg dagligt til postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer. Disse doser tålt godt. En enkelt dosis Arimidex, der resulterer i livstruende symptomer, er ikke fastlagt. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering, og behandlingen skal være symptomatisk.*

*Ved behandling af en overdosis skal man overveje muligheden for, at der er blevet taget flere lægemidler. Der kan fremkaldes opkastning, hvis patienten er ved fuld bevidsthed. Dialyse kan være nyttig, da Arimidex ikke bindes til protein i høj grad. Generel støttebehandling, herunder hyppig overvågning af vitale tegn, og tæt observation af patienten er indiceret.*

### **Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

CHMP bemærkede den ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog til dette punkt, og foreslog nogle få ændringer. En foreslået sætning vedrørende SABRE-undersøgelsen nævnte Arimidex' neutrale virkning på plasmalipider hos patienter, der samtidig blev behandlet med risendronat. CHMP anmodede om, at denne sætning blev slettet, da den modsiger inklusion af hyperkolesterolemie som en bivirkning i pkt. 4.8. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden, at man medtog et resumé af de pædiatriske undersøgelser af gynækomasti og McCune-Albrights syndrom, som allerede var godkendt i en række lande. Dette blev accepteret, men det kan blive nødvendigt at revidere det i fremtiden som følge af en løbende procedure i henhold til artikel 45 i forordning 1901/2006 med senere ændringer, som specifikt skal vurdere disse data. Der blev indført andre ændringer i beskrivelsen af de kliniske undersøgelser, som understøtter indikationen, for at tydeliggøre og strømline informationen til den ordinerende læge.

### **Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der var ingen væsentlige forskelle i ordlyden af dette punkt i de forskellige lande. CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og bad om en revision af ordlyden vedrørende farmakokinetikken på den pædiatriske population for at tydeliggøre de præcise karakteristika ved den undersøgte population og dens potentielle indvirkning på resultaterne. Som nævnt ovenfor kan det blive nødvendigt at revidere ordlyden af dette afsnit i fremtiden som følge af en løbende procedure i henhold til artikel 45 i forordning 1901/2006 med senere ændringer, som specifikt skal vurdere dette sæt pædiatriske data.

### **Punkt 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De fleste europæiske lande havde en identisk formulering i dette afsnit. CHMP vedtog forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen med mindre ændringer.

### **Etikettering og indlægsseddel**

Der blev vedtaget harmoniserede udgaver af etikettering og indlægsseddel. Ændringerne i produktresuméet er også afspejlet i indlægssedlen, når det er relevant.



## ***Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel***

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse.

har CHMP anbefalet ændringen af markedsføringstilladelseerne, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Arimidex.