

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale
des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arimidex

Arimidex (Anastrozol) ist ein hoch selektiver, nicht steroidaler Aromatase-Inhibitor. Bei postmenopausalen Frauen erfolgt die Östradiolproduktion hauptsächlich über die Umwandlung von Androstenedion zu Östron durch den Aromataseenzymkomplex in peripheren Geweben. Dabei wird Östron anschließend in Östradiol umgewandelt. Es konnte gezeigt werden, dass sich eine Senkung der zirkulierenden Östradiolspiegel bei Frauen mit Mammakarzinom günstig auswirkt.

Arimidex wurde erstmals 1995 im Vereinigten Königreich und über ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in Österreich, Deutschland, Italien, Portugal und Spanien zugelassen. In allen anderen EU-Staaten erfolgte die Zulassung über nationale Verfahren.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung des oben genannten Arzneimittels setzte die Europäische Kommission den CHMP/die Europäische Arzneimittel-Agentur von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in der geltenden Fassung in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) zu beseitigen und so die voneinander abweichenden SPCs in der gesamten EU zu harmonisieren.

Qualitätsaspekte

Die Qualitätsmodule des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arimidex Tabletten wurden harmonisiert und von dem Format Mitteilung an die Antragsteller (*Notice to Applicant*, NTA) an das Format *Common Technical Document* (CTD) angepasst.

Spezifikationen

Die Spezifikation des Wirkstoffs wurde harmonisiert und umfasst die folgenden Prüfungen: Beschreibung, Identifizierung, Klarheit der Lösung, sulfatierte Asche, Wassergehalt, Stärke, verwandte Stoffe, Lösemittelrückstände, Schwermetalle, spezifische Oberfläche und Mikroskopie.

Der Antragsteller hat die Übereinstimmung mit der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) über Anastrozol zu gewährleisten, die derzeit überarbeitet wird.

Die Spezifikation des Wirkstoffs steht im Einklang mit allen einschlägigen Leitlinien und Normen.

Die Spezifikation des Arzneimittelzeugnisses wurde harmonisiert und umfasst die folgenden Prüfungen: Beschreibung, Durchschnittsgewicht, Identität, Auflösung, Gehalt, Einheitlichkeit des Gehalts, Wassergehalt, Abbauprodukte, Nachweis von Titandioxid und mikrobielle Qualität.

Die Spezifikation des Arzneimittelzeugnisses steht im Einklang mit allen einschlägigen Leitlinien und Normen.

Stabilität

Daten zur Stabilität wurden anhand von Chargen im Produktionsmaßstab des Wirkstoffs und des Arzneimittelzeugnisses, das bereits in einigen Mitgliedstaaten zugelassen war, vorgelegt. In allen Fällen lagen die Ergebnisse innerhalb der genehmigten Spezifikationen.

Der Wirkstoff ist unter den im Zulassungsantrag angegebenen Bedingungen stabil.

Arimidex Tabletten sind unter den in der Produktinformation angegebenen Bedingungen, d. h. „nicht über 30 °C lagern“, äußerst stabil.

Hersteller

Die Liste der Hersteller in der harmonisierten Fassung der Zulassungsunterlagen wurde aktualisiert, und die nicht mehr genutzten Produktionsstätten wurden nicht aufgenommen.

Klinische Aspekte

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendungsgebiete waren im Wesentlichen identisch, wurden aber in den verschiedenen Ländern unterschiedlich formuliert. Um die SPC für Arimidex zu harmonisieren, wurden die folgenden Anwendungsgebiete vereinbart:

- ***Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom.***

In seinem ursprünglichen Vorschlag schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den folgenden Wortlaut vor: *Behandlung von fortgeschrittenem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nur in jenen Fällen nachgewiesen, die vorher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen gezeigt hatten.* Nach Ansicht des CHMP könnte dies jedoch dahingehend fehlgedeutet werden, dass eine Wirkung bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen impliziert ist, wobei der Wortlaut tatsächlich nur die Einschlusskriterien der klinischen Studien widergebe. Aromatase-Inhibitoren verfügen über eine belegte Wirksamkeit bei Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen und zeigen nachweislich nur eine geringe Wirksamkeit bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen, wie aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten war.

- ***Adjuvante Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, frühem invasiven Mammakarzinom.***

In der Mehrzahl der Mitgliedstaaten ist der Wortlaut in Bezug auf dieses Anwendungsgebiet derzeit identisch bzw. sinngemäß. Die Aufnahme des Begriffs „invasiv“ wird durch Daten aus der ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen, allein oder in Kombination) gestützt, bei der 9 366 Patientinnen von 381 Zentren weltweit beurteilt wurden (3 125 erhielten randomisiert Anastrozol 1 mg monotherapeutisch, 3 116 erhielten randomisiert Tamoxifen 20 mg monotherapeutisch und 3 125 erhielten randomisiert Anastrozol plus Tamoxifen). Eines der wichtigsten Einschlusskriterien bei dieser Studie war ein histologisch nachgewiesenes operables *invasives* Mammakarzinom. In einigen wenigen Ländern enthält die Indikation – basierend auf einem sekundären Endpunkt der oben genannten ATAC-Studie – einen Verweis auf die Senkung der Inzidenz kontralateraler Mammakarzinome. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Aufnahme dieses Verweises in den harmonisierten Abschnitt zu dieser Indikation nicht vorschlug und stimmte dem zu. Ein Verweis auf eine Senkung der Inzidenz kontralateraler Mammakarzinome würde die Patientenpopulation nicht vergrößern und sollte daher lediglich in Abschnitt 5.1 der SPC aufgenommen werden.

- ***Adjuvante Behandlung von frühem invasivem Mammakarzinom bei Hormonrezeptor-positiven postmenopausalen Frauen, die 2 bis 3 Jahre lang adjuvant Tamoxifen erhalten haben.***

Der Wortlaut für dieses Anwendungsgebiet ist in 19 der 29 Länder, in denen Arimidex zugelassen ist, identisch. In den anderen 10 Ländern findet sich derzeit keine entsprechende Formulierung. Die vorgeschlagene Indikation wird durch eine Phase-III-Studie (*Austrian Breast and Colorectal Cancer*

Study Group [ABCSG] 8) gestützt, die bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Mammakarzinom durchgeführt wurde. Bei den Patientinnen, die nach zweijähriger adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen auf Arimidex umgestellt wurden, zeigte sich im Vergleich zu den Patientinnen, die weiterhin Tamoxifen einnahmen, eine signifikante Verbesserung in Bezug auf das ereignisfreie Überleben.

Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Abschnitt 4.2 zur Kenntnis. Eine empfohlene Behandlungsdauer von fünf Jahren ist gemäß den Ergebnissen der ATAC-Studie gerechtfertigt, bei der die Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung mit Arimidex mit derjenigen einer adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen verglichen wurde. Der Wortlaut bezüglich der Dosierung in den Mitgliedstaaten wies keine nennenswerten Unterschiede auf, aber die Empfehlungen zur Anwendung bei Nieren- und Leberfunktionsstörung waren nicht harmonisiert. Die angenommene endgültige Formulierung zur Anwendung bei Nieren- und Leberfunktionsstörung lautet wie folgt:

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisänderung empfohlen. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist bei der Verabreichung von Arimidex mit Vorsicht vorzugehen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisänderung empfohlen. Bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist mit Vorsicht vorzugehen (siehe Abschnitt 4.4).

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag für Abschnitt 4.3 vor, der auf den derzeit in den verschiedenen Ländern bestehenden Gegenanzeigen basierte. Nach Ansicht des Ausschusses waren die vorgeschlagenen Gegenanzeigen mehrheitlich an sich nicht angemessen, da sie eher das Fehlen einschlägiger Daten widerspiegeln als absolute Gegenanzeigen darstellten. „Prämenopausale Frauen“ und „Gleichzeitige Tamoxifen-Therapie“ wurden aus dem Abschnitt entfernt und die Angaben in Abschnitt 4.4 verschoben. Die Angaben über schwere Nierenfunktionsstörung und mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung wurden ebenfalls in Abschnitt 4.4 verschoben, da angesichts der jüngsten Studien bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung kein signifikanter Anstieg der Exposition zu erwarten ist und bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung nur ein mäßiger Anstieg der Exposition beobachtet wurde. Der CHMP nahm für diesen Abschnitt folgenden Wortlaut an:

Arimidex ist kontraindiziert bei:

- *schwangeren oder stillenden Frauen;*
- *Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.*

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Abschnitt 4.4 zur Kenntnis und stimmte dem Inhalt weitgehend zu. Eine Überarbeitung der Warnhinweise wurde in Bezug auf Nieren- und Leberfunktionsstörungen vorgeschlagen.

Die apparente Clearance (CL/F) von Anastrozol nach oraler Verabreichung war bei Freiwilligen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) in Studie 1033IL/0018 nicht verändert. Dies

steht im Einklang mit dem Umstand, dass Anastrozol hauptsächlich durch Verstoffwechslung eliminiert wird. Daher wurde der vorgeschlagene Warnhinweis in Bezug auf Nierenfunktionsstörungen auf Ersuchen des CHMP überarbeitet und drückt nun aus, dass die Anastrozol-Exposition bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht erhöht ist, die Verabreichung bei diesen Patientinnen jedoch mit Vorsicht erfolgen sollte.

In Studie 1033IL/0014 war die apparente Clearance (CL/F) von Anastrozol nach oraler Verabreichung bei Freiwilligen mit stabiler Leberzirrhose um etwa 30 % geringer, obwohl die Anastrozol-Plasmaspiegel der Freiwilligen mit Leberzirrhose im Bereich der Spiegel lagen, die bei gesunden Probanden im Rahmen anderer Studien beobachtet wurden. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Fehlen von Daten für mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung hervorzuheben sei. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei dem Präparat um eine möglicherweise lebensrettende Behandlung handelt, sei jedoch ein Warnhinweis eher angemessen als eine Gegenanzeige. Die Verabreichung von Arimidex bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen.

In einem Land beinhaltete die SPC den Warnhinweis „*Bei Patientinnen unter Arimidex wurde ein geringfügiger Anstieg des Gesamtcholesterins beobachtet. Bei Patientinnen mit gesicherter koronarer Herzerkrankung oder entsprechenden Risikofaktoren sollte eine Überwachung der Lipidwerte und die Behandlung gemäß den geltenden Leitlinien durchgeführt werden*“. Der CHMP unterstützte den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, diesen Warnhinweis nicht in die harmonisierte Fassung aufzunehmen, da die veröffentlichten klinischen Studien weder auf einen signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins oder des LDL-Cholesterins noch auf eine Verminderung des HDL-Cholesterins nach Anwendung von Arimidex hinweisen.

Die angenommene endgültige Formulierung für diesen Abschnitt lautet wie folgt:

Allgemein

Arimidex sollte nicht bei prämenopausalen Frauen angewendet werden. Bei allen Patientinnen, bei denen Zweifel hinsichtlich des menopausalen Status bestehen, sollte der Eintritt der Menopause biochemisch (anhand der Spiegel des luteinisierenden Hormons [LH], des Follikel stimulierenden Hormons [FSH] und/oder des Östradiolspiegels) bestimmt werden. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Arimidex mit LH-RH-Analoga stützen.

Arimidex sollte nicht gleichzeitig mit Tamoxifen oder östrogenhaltigen Therapien angewendet werden, da dies die pharmakologische Wirkung verringern kann (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Wirkung auf die Knochendichte

Da Arimidex die zirkulierenden Östrogenspiegel senkt, kann es zu einer Verringerung der mineralischen Knochendichte und einem in der Folge möglicherweise erhöhten Frakturrisiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patientinnen mit Osteoporose oder bei denen ein Risiko für Osteoporose besteht, sollte die mineralische Knochendichte formell zu Beginn der Therapie und anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Eine Osteoporose-Behandlung oder -Prophylaxe sollte gegebenenfalls begonnen und sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung von spezifischen Therapeutika, z. B. Bisphosphonaten, kann einen weiteren Verlust an mineralischer Knochendichte verursacht durch Arimidex bei postmenopausalen Frauen aufhalten und ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Arimidex wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die an einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung leiden, nicht untersucht. Die Anastrozol-Exposition kann bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2); die Verabreichung von Arimidex bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte daher mit Vorsicht

erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung stützen.

Nierenfunktionsstörung

Arimidex wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die an einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden, nicht untersucht. Die Anastrozol-Exposition ist bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht erhöht (GRF < 30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Verabreichung von Arimidex mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Arimidex ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Arimidex sollte bei Jungen mit Wachstumshormonmangel nicht zusätzlich zu einer Behandlung mit Wachstumshormon angewendet werden. In der zulassungsrelevanten klinischen Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Da Anastrozol den Östradiolspiegel senkt, darf Arimidex bei Mädchen mit Wachstumshormonmangel nicht zusätzlich zu einer Behandlung mit Wachstumshormon angewendet werden. Es liegen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen vor.

Lactose-Überempfindlichkeit

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der CHMP nahm den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Harmonisierung dieses Abschnitts vorgeschlagenen Wortlaut zur Kenntnis. Der Vorschlag beinhaltete eine Angabe dahingehend, dass – wie klinische Wechselwirkungsstudien mit Antipyridin und Cimetidin zeigen – durch Cytochrom P450 vermittelte signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich sind. Nach Auffassung des Ausschusses erlauben die verfügbaren Studienergebnisse und der derzeitige wissenschaftliche Kenntnisstand eine ausführlichere und aussagekräftigere Aussage über mögliche Cytochrom-P450-vermittelte Wechselwirkungen. Da es sich nach heutigem Wissensstand bei Cimetidin um einen schwachen, unspezifischen Cytochrom-P450-Hemmer handelt, wurde die Aufnahme eines Verweises auf vorliegende Daten über Warfarin als relevanter eingestuft. Die angenommene endgültige Formulierung für diesen Abschnitt lautet wie folgt:

Anastrozol hemmt die CYP-Enzyme 1A2, 2C8/9 und 3A4 in vitro. Klinische Studien mit Antipyridin und Warfarin haben gezeigt, dass Anastrozol in einer Dosis von 1 mg den Stoffwechsel von Antipyridin sowie R- und S-Warfarin nicht signifikant hemmt. Dies lässt darauf schließen, dass klinisch signifikante, durch CYP-Enzyme vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen infolge einer gleichzeitigen Verabreichung von Arimidex mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich sind.

Die Enzyme, die den Anastrozol-Stoffwechsel vermitteln, konnten bislang nicht ermittelt werden. Cimetidin, ein schwacher, unspezifischer Hemmer von CYP-Enzymen, zeigte keinerlei Wirkungen auf die Anastrozol-Plasmakonzentration. Die Wirkung hoch wirksamer CYP-Hemmer ist unbekannt.

Eine Überprüfung der Datenbank zur Sicherheit in den klinischen Studien ergab keine Hinweise auf klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patientinnen unter Arimidex, die außerdem andere häufig verschriebene Arzneimittel erhielten. Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Bisphosphonaten beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Arimidex sollte nicht gleichzeitig mit Tamoxifen oder östrogenhaltigen Therapien angewendet werden, da dies die pharmakologische Wirkung verringern kann (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In den meisten Ländern enthielt die SPC lediglich eine Gegenanzeige für die Anwendung von Anastrozol in der Schwangerschaft und Stillzeit ohne weitere Angaben. Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Hinblick auf eine Kontraindikation der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit zur Kenntnis, vertrat jedoch die Ansicht, dass Verweise auf das Fehlen von Daten beim Menschen sowie auf die Reproduktionstoxizität beim Tier aufgenommen werden sollten. Darüber hinaus wäre nach Ansicht des Ausschusses die Gegenanzeige für stillende Frauen angemessener als für laktierende Frauen. Des Weiteren wurde eine Zwischenüberschrift „Fertilität“ eingefügt. Die angenommene endgültige Formulierung für diesen Abschnitt lautet wie folgt:

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Arimidex bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Arimidex ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Arimidex während der Stillzeit vor. Arimidex ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Wirkungen von Arimidex auf die Fertilität des Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die SPCs der verschiedenen Länder wiesen in diesem Abschnitt keine nennenswerten Unterschiede auf. Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und stimmte diesem zu:

Arimidex hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurden unter der Anwendung von Arimidex Asthenie und Somnolenz berichtet, und beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist Vorsicht walten zu lassen, so lange diese Symptome andauern.

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

In Bezug auf Abschnitt 4.8 schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Terme für die Systemorganklassen, einschließlich der Häufigkeitskategorien, an die MedDRA-Terminologie anzugleichen, mehrere, in den Mitgliedstaaten voneinander abweichende Häufigkeitsangaben für unerwünschte Wirkungen zu harmonisieren und die Häufigkeit von Ereignissen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Angioödem aufgrund von Daten der Fünfjahresanalyse der ATAC-Studie von „nicht bekannt“ zu „sehr selten“ zu aktualisieren. Der CHMP vertrat weiterhin die Ansicht, dass gemäß der SPC-Leitlinie zu Beginn des Abschnitts eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils aufgenommen werden müsse. Darüber hinaus wurde der

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vom CHMP ersucht, in der SPC einiger Länder vorhandene Angaben über das Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms im Rahmen klinischer Studien zu ergänzen. Eine Verminderung der Knochendichte und das Schoenlein-Henoch-Syndrom wurden in Abschnitt 4.8 als unerwünschte Ereignisse ergänzt.

Abschnitt 4.9 Überdosierung

Der Wortlaut dieses Abschnitts der SPC war in den meisten Ländern vergleichbar. Der CHMP stimmte der folgenden, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Formulierung zu:

Die klinischen Erfahrungen einer versehentlichen Überdosierung sind begrenzt. In tierexperimentellen Studien zeigte Anastrozol eine geringe akute Toxizität. Klinische Studien wurden mit verschiedenen Dosierungen von Arimidex durchgeführt, wobei gesunden männlichen Freiwilligen bis zu 60 mg als Einzelgabe und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bis zu 10 mg täglich verabreicht wurden. Diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einmaldosis von Arimidex, die zu lebensbedrohlichen Symptomen führt, wurde nicht ermittelt. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung, und die Behandlung muss symptomatisch erfolgen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung ist an die Möglichkeit zu denken, dass mehrere Mittel eingenommen worden sein können. Sofern die Patientin bei Bewusstsein ist, kann Erbrechen ausgelöst werden. Eine Dialyse kann hilfreich sein, da Arimidex nicht in hohem Maße proteingebunden ist. Allgemeine unterstützende Maßnahmen, wie eine häufige Kontrolle der Vitalparameter und eine engmaschige Beobachtung der Patientin, sind angezeigt.

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der CHMP nahm den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt vorgeschlagenen Wortlaut zur Kenntnis und regte einige Änderungen an. Eine in Zusammenhang mit der SABRE-Studie vorgeschlagene Aussage bezog sich auf eine neutrale Wirkung von Arimidex auf Plasmalipide bei Patientinnen, die gleichzeitig mit Risendronat behandelt werden. Der CHMP bat darum, diese Aussage zu entfernen, da sie im Widerspruch zur Nennung von Hypercholesterinämie als häufiges unerwünschtes Ereignis in Abschnitt 4.8 steht. Des Weiteren schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Aufnahme einer Zusammenfassung der pädiatrischen Studien zu Gynäkomastie und McCune-Albright-Syndrom vor, die in einer Reihe von Ländern bereits genehmigt worden war. Der Vorschlag wurde angenommen, wobei jedoch unter Umständen infolge eines laufenden Verfahrens gemäß Art. 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 in der geltenden Fassung, das speziell zur Beurteilung dieser Daten durchgeführt wird, zukünftig Änderungen in diesem Abschnitt erforderlich werden. Weitere Änderungen wurden bezüglich der Beschreibung der klinischen Studien zur Stützung der Indikation vorgenommen, um die Informationen für die verschreibenden Ärzte zu verdeutlichen und zu optimieren.

Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wortlaut dieses Abschnitts wies keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Ländern auf. Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und bat um eine Überarbeitung der Formulierung bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften in der pädiatrischen Population, um die exakten Merkmale der untersuchten Population sowie deren möglichen Einfluss auf die erzielten Ergebnisse zu verdeutlichen. Wie oben bereits erwähnt wird infolge eines laufenden Verfahrens gemäß Art. 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 in der geltenden Fassung, das speziell zur Beurteilung dieser pädiatrischen Daten durchgeführt wird, unter Umständen eine Änderung des Wortlauts dieses Abschnitts erforderlich sein.

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der Mehrzahl der europäischen Länder war der Wortlaut dieses Abschnitts identisch. Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit lediglich geringfügigen Änderungen an.

Etikettierung und Packungsbeilage

Es wurden harmonisierte Fassungen der Etikettierung und der Packungsbeilage verabschiedet. Die Änderungen in der SPC wurden, sofern relevant, entsprechend auch in die Packungsbeilage aufgenommen.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die Befassung bezog sich auf die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage;
- die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt;

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage für Arimidex.