

Παράρτημα II

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Arimidex

Το Arimidex (αναστροζόλη) είναι εξαιρετικά εκλεκτικός μη στεροειδής αναστολέας αρωματάσης. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η εστραδιόλη παράγεται κατά κύριο λόγο από τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε εστρόνη μέσω του συμπλόκου ενζύμου αρωματάσης στους περιφερειακούς ιστούς. Στη συνέχεια, η εστρόνη μετατρέπεται σε εστραδιόλη. Η μείωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας εστραδιόλης έχει καταδειχθεί ότι επιφέρει ευεργετική επίδραση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

Το Arimidex εγκρίθηκε αρχικά το 1995 στο Ην. Βασίλειο και, μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, στην Αυστρία, τη Γερμανία, την Ιταλία, την Πορτογαλία και την Ισπανία. Σε όλα τα υπόλοιπα κράτη μέλη της ΕΕ, η έγκριση χορηγήθηκε μέσω εθνικών διαδικασιών.

Λόγω των αποκλινόμενων εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο ως άνω αναφερόμενο προϊόν, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη CHMP του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων επίσημη διαδικασία παραπομπής, με βάση το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίσεις ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ζητήματα ποιότητας

Οι ενότητες της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στα δισκία Arimidex που αφορούν την ποιότητα έχουν εναρμονιστεί και επικαιροποιηθεί και συντάσσονται πλέον με βάση τον μορφότυπο «Κοινού τεχνικού φακέλου» και όχι τον μορφότυπο «Σημείωση προς τους αιτούντες» που ίσχυε παλαιότερα.

Προδιαγραφές

Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας έχουν εναρμονιστεί και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες δοκιμές: περιγραφή, ταυτοποίηση, διαύγεια του διαλύματος, θεϊκή τέφρα, περιεκτικότητα σε ύδωρ, περιεκτικότητα, συναφείς ουσίες, διαλύτες καταλοίπων, βαρέα μέταλλα, συγκεκριμένη επιφάνεια και μικροσκοπία.

Ο αιτών πρέπει να διασφαλίσει τη συμμόρφωση προς τη σχετική μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για την αναστροζόλη, που επί του παρόντος τελεί υπό αναθεώρηση.

Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας συμμορφώνονται προς όλες τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και πρότυπα.

Οι προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος έχουν εναρμονιστεί και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες δοκιμές: περιγραφή, μέσο βάρος, ταυτότητα, διάλυση, περιεχόμενο, ομοιομορφία περιεχομένου, περιεκτικότητα σε ύδωρ, προϊόντα αποδόμησης, ταυτοποίηση διοξειδίου του τιτανίου και μικροβιακή ποιότητα.

Οι προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος συμμορφώνονται προς όλες τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και πρότυπα.

Σταθερότητα

Παρουσιάστηκαν τα δεδομένα σταθερότητας από παρτίδες μαζικής παραγωγής της δραστικής ουσίας και του φαρμακευτικού προϊόντος που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας σε ορισμένα κράτη μέλη. Σε όλες τις περιπτώσεις τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές.

Η δραστική ουσία είναι σταθερή υπό τις συνθήκες που περιγράφονται στον φακέλο.

Τα δισκία Arimidex είναι πολύ σταθερά υπό τις συνθήκες που συνιστώνται στις πληροφορίες του προϊόντος, ήτοι σε «συνθήκες φύλαξης κάτω των 30°C».

Παραγωγός

Ο κατάλογος των παραγωγών στην εναρμονισμένη έκδοση του φακέλου έχει επικαιροποιηθεί και έχουν διαγραφεί τα σημεία παραγωγής που δεν χρησιμοποιούνται πλέον.

Κλινικές πτυχές

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος

Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Οι ενδείξεις ήταν κατά κύριο λόγο ίδιες, αλλά η διατύπωση διέφερε σε ορισμένες χώρες. Για την εναρμόνιση των ΠΧΠ του Arimidex, συμφωνήθηκαν οι ακόλουθες θεραπευτικές ενδείξεις:

- **Θεραπεία θετικού σε οιστρογονικούς υποδοχείς προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.**

Στην αρχική του πρόταση ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη διατύπωση: *Θεραπεία προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει καταδειχθεί σε ασθενείς με αρνητικούς σε οιστρογόνα υποδοχείς, εκτός εάν παρουσίασαν παλαιότερα θετική κλινική απόκριση στην ταμοξιφαίνη.* Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η εν λόγω διατύπωση θα μπορούσε να ερμηνευθεί εσφαλμένα ότι συνεπάγεται επίδραση σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων, όταν στην πραγματικότητα αντανακλά απλώς τα κριτήρια συμπερίληψης στις κλινικές μελέτες. Οι αναστολείς αρωματάσης έχουν καταδείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με θετικούς σε οιστρογόνα υποδοχείς και μικρή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αρνητικούς στην ορμόνη υποδοχείς, όπως συμπεραίνεται από τον μηχανισμό δράσης τους.

- **Ενισχυτική θεραπεία του θετικού σε ορμονικούς υποδοχείς διηθητικού καρκίνου του μαστού αρχικού σταδίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.**

Στην πλειονότητα των κρατών μελών υπάρχει επί του παρόντος η ίδια διατύπωση ή διατύπωση με το ίδιο νόημα σε ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η συμπερίληψη του όρου «διηθητικός» υποστηρίζεται από τα δεδομένα της μελέτης για το Arimidex και την ταμοξιφαίνη, ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμό (ATAC), στην οποία αξιολογήθηκαν 9.366 ασθενείς από 381 κέντρα παγκοσμίως (3.125 τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με 1 mg αναστροζόλη, 3.116 τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με 20 mg ταμοξιφαίνη και 3.125 τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με αναστροζόλη και ταμοξιφαίνη). Ένα από τα βασικά κριτήρια συμμετοχής στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν η κατάδειξη του ιστολογικά χειρουργήσιμου διηθητικού καρκίνου του μαστού.

Σε μικρό αριθμό χωρών, στη συγκεκριμένη ένδειξη περιλαμβάνεται αναφορά περί μείωσης της συχνότητας εμφάνισης αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού, σύμφωνα με το δευτερεύον τελικό σημείο της προαναφερόμενης μελέτης ATAC. Η CHMP επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ δεν πρότεινε τη συμπερίληψή του ως μέρος της εναρμονισμένης ένδειξης, γεγονός στο οποίο συμφωνεί και η επιτροπή. Η αναφορά στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού δεν ωφελεί τον πληθυσμό των ασθενών και, ως εκ τούτου, πρέπει να συμπεριληφθεί μόνο στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ.

- **Ενισχυτική θεραπεία του θετικού σε ορμονικούς υποδοχείς διηθητικού καρκίνου του μαστού αρχικού σταδίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έχουν λάβει ενισχυτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 2 έως 3 χρόνια**

Η διατύπωση για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι ίδια σε 19 από τις 29 χώρες στις οποίες το Arimidex έχει λάβει έγκριση. Στις υπόλοιπες 10 χώρες δεν υπάρχει επί του παρόντος σχετική διατύπωση. Την προτεινόμενη διατύπωση υποστηρίζει μια δοκιμή φάσης III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8), η οποία διενεργήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου. Οι ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με Arimidex μετά από 2 χρόνια ενισχυτικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ για την παράγραφο 4.2. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για 5 χρόνια τεκμηριώνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης ATAC, στην οποία η επίδραση της ενισχυτικής θεραπείας με Arimidex συγκρίθηκε με την ενισχυτική θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Η διατύπωση σχετικά με τη δοσολογία δεν διαφέρει σημαντικά στα κράτη μέλη, ωστόσο οι συστάσεις σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια δεν εναρμονίστηκαν. Η τελική εγκεκριμένη διατύπωση σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι η ακόλουθη:

Νεφρική ανεπάρκεια

Για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγηση του Arimidex πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Για τους ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση για την παράγραφο 4.3, η οποία βασίζεται στις υφιστάμενες αντενδείξεις στα διάφορα κράτη μέλη. Η επιτροπή έκρινε ότι οι περισσότερες προτεινόμενες αντενδείξεις δεν ήταν κατάλληλες, διότι αντανάκλουν την έλλειψη σχετικών δεδομένων αντί να αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις. Οι όροι «προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες» και «ασθενείς που λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με ταμοξιφαίνη» διαγράφηκαν από τη συγκεκριμένη παράγραφο και οι πληροφορίες αυτές μεταφέρθηκαν στην παράγραφο 4.4. Οι πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και τη μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μεταφέρθηκαν επίσης στην παράγραφο 4.4 καθώς, σύμφωνα με τις πρόσφατες μελέτες, δεν αναμένεται σημαντική αύξηση της έκθεσης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και παρατηρήθηκε μέτρια μόνο αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση για τη συγκεκριμένη παράγραφο:

Το Arimidex αντενδείκνυται:

- *κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού,*
- *σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην αναστροζόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.*

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP εξέτασε τις προτάσεις του ΚΑΚ για την παράγραφο 4.4 και συμφώνησε με τις περισσότερες από αυτές. Σχετικά με τη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια προτάθηκαν αναθεωρημένες προειδοποιήσεις.

Η φαινομενική κάθαρση (CL/F) της αναστροζόλης, μετά από χορήγηση από το στόμα, δεν μεταβλήθηκε σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (με ρυθμό διήθησης από το σπείραμα <30ml/λεπτό) στη μελέτη 1033IL/0018, γεγονός που συνάδει με την αποβολή, κατά κύριο λόγο, της αναστροζόλης μέσω του μεταβολισμού. Συνεπώς, η προτεινόμενη ένδειξη για τη νεφρική ανεπάρκεια αναθεωρήθηκε, κατόπιν αιτήματος της CHMP, ώστε να αντανάκλα το γεγονός ότι η έκθεση στην αναστροζόλη δεν αυξάνεται σε

ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Στη μελέτη 1033IL/0014, η φαινομενική κάθαρση (CL/F) της αναστροζόλης, μετά από χορήγηση από το στόμα, ήταν περίπου 30% χαμηλότερη σε εθελοντές με σταθερή ηπατική κίρρωση, παρά το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα σε εθελοντές με ηπατική κίρρωση κυμαίνονταν εντός του εύρους τιμών συγκέντρωσης που παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά υποκείμενα σε άλλες δοκιμές. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να τονιστεί. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι το προϊόν αποτελεί δυνητικά σωτήρια θεραπεία, κρίνεται καταλληλότερη η διατύπωση προειδοποίησης παρά αντένδειξης. Η χορήγηση του Arimidex σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Σε μία χώρα, η ΠΧΠ περιλάμβανε την προειδοποίηση «σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Arimidex έχουν παρατηρηθεί μικρές αυξήσεις στα συνολικά επίπεδα χοληστερόλης. Οι ασθενείς που πάσχουν από επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις λιπιδίων και να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές». Η CHMP υποστήριξε την πρόταση του ΚΑΚ να μην συμπεριληφθεί η εν λόγω προειδοποίηση στην εναρμονισμένη διατύπωση, καθώς οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν σημαντική αύξηση στη συνολική χοληστερόλη ή στη χοληστερόλη LDL, ή μείωση στη χοληστερόλη HDL μετά από τη χρήση του Arimidex.

Η τελική διατύπωση που εγκρίθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο είναι η ακόλουθη:

Γενικά

Το Arimidex δεν πρέπει να χορηγείται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η εμμηνόπαυση πρέπει να προσδιορίζεται βιοχημικά (ωχρινοποιητική ορμόνη [LH], ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη [FSH] ή/και επίπεδα εστραδιόλης) σε όσες ασθενείς υπάρχει σχετική αμφιβολία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης του Arimidex με ανάλογα LHRH.

Η συγχορήγηση θεραπειών ταμοξιφαίνης ή οιστρογόνων και Arimidex πρέπει να αποφεύγεται, καθώς ενδέχεται να μειώνει τη φαρμακολογική του δράση (βλ. παράγραφους 4.5 και 5.1).

Επίδραση στην οστική πυκνότητα

Καθώς το Arimidex μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων, ενδέχεται να προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας με πιθανό επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι γυναίκες με οστεοπόρωση ή που διατρέχουν κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας κατά την έναρξη της θεραπείας και, στη συνέχεια, ανά τακτικά χρονικά διαστήματα. Η θεραπεία ή προφύλαξη της οστεοπόρωσης πρέπει να ξεκινάει με τον κατάλληλο τρόπο και να παρακολουθείται προσεκτικά. Η χρήση ειδικών θεραπειών, π.χ. με διφωσφονικά άλατα, ενδέχεται να διακόπτει την περαιτέρω οστική απώλεια που προκαλείται από το Arimidex σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική ανεπάρκεια

Το Arimidex δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που πάσχουν από μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η έκθεση στην αναστροζόλη μπορεί να αυξηθεί σε υποκείμενα με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2). Η χορήγηση του Arimidex σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή μεμονωμένα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το Arimidex δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που πάσχουν από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η έκθεση στην αναστροζόλη δεν αυξάνεται σε υποκείμενα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (με

ρυθμό διήθησης από το σπείραμα <30ml/λεπτό, βλ. παράγραφο 5.2). Η χορήγηση του Arimidex σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Arimidex δεν πρέπει να χορηγείται σε αγόρια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπρόσθετα της θεραπείας αυξητικών ορμονών. Στη βασική κλινική δοκιμή, η αποτελεσματικότητα δεν καταδείχθηκε και η ασφάλεια δεν τεκμηριώθηκε (βλ. παράγραφο 5.1). Καθώς η αναστροζόλη μειώνει τα επίπεδα εστραδιόλης, το Arimidex δεν πρέπει να χορηγείται σε κορίτσια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπρόσθετα της θεραπείας αυξητικών ορμονών. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους.

Υπερευαισθησία στη λακτόζη

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, έλλειψης της Lapp λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φάρμακο.

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η CHMP έλαβε υπόψη τη διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ για την εναρμόνιση της συγκεκριμένης παραγράφου, στην οποία περιλαμβάνεται δήλωση σχετικά με το γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιπυρίνη και σιμετιδίνη υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει πιθανότητα εκδήλωσης σημαντικών αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου προκαλούμενων από το κυτόχρωμα P450. Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα αποτελέσματα της μελέτης και η επί του παρόντος επιστημονική γνώση επιτρέπουν τη διατύπωση λεπτομερέστερης και πιο ενημερωτικής διατύπωσης σχετικά με τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις του κυτοχρώματος P450. Δεδομένου ότι η σιμετιδίνη είναι επί του παρόντος γνωστή ως αδύναμος μη ειδικός αναστολέας του κυτοχρώματος P450, θεωρήθηκε προτιμότερο να συμπεριληφθεί αναφορά στα υφιστάμενα δεδομένα για τη βαρφαρίνη. Η τελική διατύπωση που εγκρίθηκε για την παρούσα παράγραφο είναι η ακόλουθη:

Η αναστροζόλη αναστέλλει άλλα CYP 1A2, 2C8/9 και 3A4 in vitro. Οι κλινικές μελέτες με αντιπυρίνη και βαρφαρίνη κατέδειξαν ότι η αναστροζόλη σε δόση 1 mg δεν αναστέλλει σημαντικά τον μεταβολισμό της αντιπυρίνης και της R- και S βαρφαρίνης, υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση Arimidex με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων μέσω των ενζύμων CYP.

Τα ένζυμα που μεσολαβούν στον μεταβολισμό της αναστροζόλης δεν έχουν προσδιορισθεί. Η σιμετιδίνη, ένας αδύναμος μη ειδικός αναστολέας των ενζύμων CYP, δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων CYP δεν είναι γνωστή.

Από την επανεξέταση της βάσης δεδομένων κλινικών δοκιμών σχετικά με την ασφάλεια δεν αποδεικνύεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Arimidex και άλλα ευρέως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με διωσφονικά άλατα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση θεραπειών ταμοξιφαίνης ή οιστρογόνων και Arimidex πρέπει να αποφεύγεται, καθώς ενδέχεται να μειώνει τη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Παράγραφος 4.6 Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και γαλουχία

Στις περισσότερες χώρες, στις ΠΧΠ περιλαμβανόταν αντένδειξη μόνο για τη χρήση της αναστροζόλης κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, χωρίς πρόσθετες πληροφορίες. Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ για την αντένδειξη της χρήσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, αλλά έκρινε ότι πρέπει να αναφέρεται η έλλειψη δεδομένων σε ανθρώπους, καθώς και η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα που παρατηρείται σε ζώα. Επιπλέον, η επιτροπή έκρινε ότι η αντένδειξη αφορά περισσότερο γυναίκες που θηλάζουν και όχι γυναίκες σε περίοδο γαλουχίας. Προστέθηκε επίσης υπότιτλος σχετικά με τη γονιμότητα. Η τελική συμφωνηθείσα διατύπωση για την παρούσα παράγραφο είναι η ακόλουθη:

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Arimidex από έγκυες ασθενείς. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Arimidex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Arimidex κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Το Arimidex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της περιόδου θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα του Arimidex στη γονιμότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις ΠΧΠ των χωρών σε ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη παράγραφο. Η CHMP έλαβε υπόψη και συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ για την εν λόγω παράγραφο:

Το Arimidex δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, έχει αναφερθεί με τη χρήση του Arimidex αδυναμία και υπνηλία και πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων σε περίπτωση που τα συμπτώματα αυτά επιμένουν.

Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην παράγραφο 4.8 ο ΚΑΚ πρότεινε την αντιστοίχιση των όρων ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα με το λεξικό όρων MedDRA, περιλαμβανομένων των κατηγοριών συχνότητας, την εναρμόνιση της συχνότητας εμφάνισης διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που ποικίλλουν μεταξύ των κρατών μελών, καθώς και την επικαιροποίηση της συχνότητας συμβαμάτων, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και το αγγειοοίδημα, από «μη γνωστή» σε «πολύ σπάνια», σύμφωνα με τα δεδομένα της 5ετούς ανάλυσης της μελέτης ATAC. Η CHMP έκρινε επίσης ότι η περιήληψη της εικόνας ασφάλειας έπρεπε να συμπεριληφθεί στην αρχή της παραγράφου, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της ΠΧΠ. Επιπλέον, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να συμπεριλάβει τις πληροφορίες που αναφέρονται στις ΠΧΠ ορισμένων χωρών σχετικά με την εμφάνιση συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα στις κλινικές δοκιμές. Η μείωση της οστικής πυκνότητας και η πορφύρα Henoch-Schönlein προστέθηκαν στην παράγραφο 4.8 ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία

Η διατύπωση για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ ήταν παρόμοια στις περισσότερες χώρες. Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

Η κλινική εμπειρία από περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας είναι περιορισμένη. Σε μελέτες σε ζώα, η αναστροζόλη κατέδειξε χαμηλή οξεία τοξικότητα. Διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες με διάφορες δοσολογίες

Arimidex, έως και 60 mg σε μία δόση χορηγούμενη σε υγιείς άνδρες εθελοντές και έως 10 mg την ημέρα χορηγούμενα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Οι εν λόγω δόσεις ήταν καλώς ανεκτές. Δεν προσδιορίστηκε κάποια μεμονωμένη δόση Arimidex που να προκαλεί απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

Κατά τη διαχείριση της υπερδοσολογίας, πρέπει να δίδεται προσοχή στο ενδεχόμενο λήψης πολλαπλών παραγόντων. Εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του, μπορεί να προκληθεί έμετος. Η αιμοκάθαρση μπορεί να είναι χρήσιμη, καθώς το Arimidex δεν δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα, όπως συχνή παρακολούθηση των ζωτικών ενδείξεων και στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η CHMP εξέτασε τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη παράγραφο και πρότεινε ορισμένες αλλαγές. Μια από τις προτάσεις αφορούσε τη μελέτη SABRE, στην οποία παρατηρήθηκε ουδέτερη επίδραση του Arimidex στα λιπίδια του πλάσματος σε ασθενείς που λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με ρισεδρονάτη. Η CHMP ζήτησε τη διαγραφή της συγκεκριμένης πρότασης, καθώς είναι αντιφατική με τη συμπερίληψη της υπερχοληστερολαιμίας ως κοινής ανεπιθύμητης ενέργειας στην παράγραφο 4.8. Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης τη συμπερίληψη σύνοψης των παιδιατρικών μελετών σχετικά με τη γυναικομαστία και το σύνδρομο McCune-Albright, η οποία έχει ήδη εγκριθεί σε αρκετές χώρες. Η εν λόγω σύνοψη έγινε αποδεκτή, αλλά ενδέχεται να πρέπει να αναθεωρηθεί στο μέλλον, λόγω μιας εν εξελίξει διαδικασίας ειδικά για την αξιολόγηση των εν λόγω δεδομένων δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού 1901/2006, όπως τροποποιήθηκε. Στην περιγραφή των κλινικών δοκιμών για τη στήριξη της ένδειξης εισήχθησαν πρόσθετες αλλαγές, με σκοπό την αποσαφήνιση και την επικαιροποίηση των πληροφοριών για τους συνταγογράφους.

Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η διατύπωση της συγκεκριμένης παραγράφου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των χωρών. Η CHMP έλαβε υπόψη την πρόταση του ΚΑΚ και ζήτησε αναθεώρηση της διατύπωσης σχετικά με τη φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό, με σκοπό την αποσαφήνιση των χαρακτηριστικών του υπό μελέτη πληθυσμού και των δυνητικών επιπτώσεων στα αποτελέσματα που προέκυψαν. Όπως αναφέρεται ανωτέρω, η διατύπωση της συγκεκριμένης παραγράφου ενδέχεται να πρέπει να αναθεωρηθεί στο μέλλον, λόγω της εν εξελίξει διαδικασίας ειδικά για την αξιολόγηση των εν λόγω παιδιατρικών δεδομένων δυνάμει του άρθρου 45 του κανονισμού 1901/2006, όπως τροποποιήθηκε.

Παράγραφος 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η διατύπωση της παραγράφου είναι ίδια στην πλειονότητα των ευρωπαϊκών χωρών. Η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ με τροποποιήσεις ελάσσονος σημασίας.

Επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Εγκρίθηκαν εναρμονισμένες εκδόσεις της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης. Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, όπου αυτό ήταν εφικτό, αντικατοπτρίστηκαν και στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Arimidex την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.