

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Arimidex

Arimidex (anastrotsoli) on erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasi-inhibiittori. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa estroniksi aromataasientsyymikompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että estradiolipitoisuuksien pieneneminen seerumissa on edullista naisille, joilla on rintasyöpä.

Arimidex hyväksyttiin ensimmäisen kerran vuonna 1995 Yhdistyneessä kuningaskunnassa, ja se on hyväksytty tunnustamismenettelyn kautta Itävallassa, Saksassa, Italiassa, Portugalissa ja Espanjassa. Kaikissa muissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa se on hyväksytty kansallisten menettelyjen kautta.

Koska edellä mainitun tuotteen myyntilupaa koskeissa kansallisissa päätöksissä on eroavaisuuksia eri jäsenvaltioissa, Euroopan komissio teki CHMP:lle / Euroopan lääkevirastolle virallisen pyynnön muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta virallisesta menettelystä, jonka tarkoituksena oli yhdenmukaistaa kansallisten menettelyjen kautta EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyt valmisteyhteenvedot.

Laatunäkökohdat

Arimidex-tabletin myyntilupahakemuksen laatua koskevat moduulit on yhdenmukaistettu NTA (hakijoiden opas) -rakenteesta CTD (Yhteinen tekninen asiakirja) -rakenteeseen.

Eritelmät

Vaikuttavan aineen eritelmä on yhdenmukaistettu, ja se sisältää seuraavat testit: kuvaus, tunnistus, liuoksen kirkkaus, sulfaattituhka, vesipitoisuus, vahvuus, liittyvät aineet, liuotinjäätymät, raskasmetallit, ominaispinta-ala ja mikroskopia.

Hakijan on varmistettava, että tuote vastaa Euroopan farmakopean monografian anastrotsolille asettamia tällä hetkellä tarkistettavana olevia laatuvaatimuksia.

Vaikuttavaa ainetta koskeva eritelmä on sovellettavien ohjeiden ja standardien mukainen.

Lääkevalmisteen eritelmä on yhdenmukaistettu, ja se sisältää seuraavat testit: kuvaus, keskipaino, tunnistus, liukoisuus, sisältö, sisällön tasalaatuisuus, vesipitoisuus, hajoamistuotteet, titaanidioksidin tunnistus ja mikrobiologinen laatu.

Lääkevalmisteen eritelmä on sovellettavien ohjeiden ja standardien mukainen.

Säilyvyys

Joissakin jäsenvaltioissa jo hyväksytyyn vaikuttavan aineen ja lääkevalmisteen tuotantomittakaavan erien säilyvyystiedot on esitetty. Kaikissa tapauksissa tulokset täyttivät hyväksytyt vaatimukset.

Vaikuttava aine säilyy asiakirja-aineistossa määritetyissä olosuhteissa.

Arimidex-tablettien säilyvyys on erittäin hyvä, kun tuotetta säilytetään tuotetiedoissa määritetyissä olosuhteissa (Säilytä alle 30 °C:ssa).

Valmistaja

Asiakirja-aineiston yhdenmukaistetun version valmistajaluettelo on päivitetty ja luettelosta on poistettu valmistuspaikat, joita ei enää käytetä.

Kliiniset näkökohdat

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Käyttöaiheet olivat olennaisilta osin samat, mutta sanamuoto vaihteli eri jäsenvaltioiden asiakirjoissa. Arimidexin valmisteyhteenvedojen yhdenmukaistamiseksi sovittiin seuraavista käyttöaiheista:

- ***Hormonireseptoriposiitiivisen edenneen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille***

Alkuperäisessä ehdotuksessaan myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa sanamuotoa: *Edenneen syövän hoito postmenopausaalisille naisille. Tehoa ei ole osoitettu estrogeenireseptorinegatiivisilla potilailla, joilla ei ole aiemmin saavutettu positiivista kliinistä vastetta tamoksifeenille.* CHMP katsoi, että tämä saatettaisiin tulkita virheellisesti siten, että lääkkeellä olisi vaikutusta hormonireseptorinegatiivisiin potilaisiin, vaikka sillä viitataan vain kliinisten tutkimusten mukaanottokriteereihin. Aromataasi-inhibiittorit ovat osoittautuneet tehokkaiksi estrogeenireseptoriposiitiivisilla potilailla. Niiden teho hormonireseptorinegatiivisilla potilailla on osoittautunut vähäiseksi, mikä on niiden vaikutusmekanismin perusteella odotettua.

- ***Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisille naisille***

Useimmissa jäsenvaltioissa tämän käyttöaiheen sanamuoto on sama tai samanmerkityksinen. *Invasiivinen*-käsitteen lisäämistä tukee ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) -tutkimus, johon osallistui 9 366 potilasta ja 381 tutkimuskeskusta eri puolilla maailmaa (3 125 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää anastrotsolia 1 mg, 3 116 pelkkää tamoksifeenia 20 mg ja 3 125 sekä anastrotsolia että tamoksifeenia). Tutkimuksen mukaanottokriteerinä oli leikattavissa olevaksi histologisesti todettu *invasiivinen* rintasyöpä. Vain muutamassa jäsenvaltiossa käyttöaihe sisältää viittauksen toisen rinnan syövän ilmaantuvuuden vähenemiseen, mikä perustuu edellä mainitun ATAC-tutkimuksen toissijaiseen päätetapahtumaan. CHMP totesi, että myyntiluvan haltija ei suositellut tämän viittauksen sisällyttämistä yhdenmukaistettuun käyttöaiheeseen, ja yhtyi tähän käsitykseen. Viittaus toisen rinnan syövän ilmaantuvuuden vähenemiseen ei lisää potilaspopulaatiota, joten asia kuuluu mainita vain valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1.

- ***Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat saaneet 2–3 vuoden ajan tamoksifeeniliitännäishoitoa***

Tämän käyttöaiheen sanamuoto oli identtinen 19 tapauksessa niistä kaikkiaan 29 jäsenvaltiosta, joissa Arimidex on hyväksytty. Muissa 10 jäsenvaltiossa tätä vaikutusta ei ollut mainittu. Ehdotettua käyttöaihetta tukee vaiheen III ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) -tutkimus, johon osallistui postmenopausaalisia, varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavia naisia. Kahden vuoden tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen Arimidexiin vaihtaneiden potilaiden tauditon elinaika oli merkittävästi pidempi kuin potilailla, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoa.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

CHMP tarkasti myyntiluvan haltijan ehdotuksen kohdaksi 4.2. Niiden tulosten nojalla, jotka saatiin Arimidex-liitännäishoidon tehoa tamoksifeeniliitännäishoitoon verranneessa ATAC-tutkimuksessa, hoidon suositeltua viiden vuoden kestoja voidaan pitää perusteltuna. Annostuksen sanamuodossa ei ole merkittävää eroa eri jäsenvaltioissa, mutta käyttöä koskevat suositukset munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä eivät olleet yhdenmukaisia. Valmisteen käyttöä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä koskeva lopullinen hyväksyty sanamuoto on seuraava:

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Arimidexia on annettava varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4.).

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijan esittämä ehdotus kohdaksi 4.3 perustui eri jäsenvaltioissa tällä hetkellä käytössä oleviin vasta-aiheisiin. Komitea katsoi, että useimmat ehdotetuista vasta-aiheista eivät olleet aiheellisia sellaisenaan, sillä ne perustuivat paremminkin oleellisten tietojen puuttumiseen kuin absoluuttisiin vasta-aiheisiin. Kohdasta poistettiin "premenopausaaliset naiset" ja "samanaikainen tamoksifeenihoido". Tiedot siirrettiin kohtaan 4.4. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sekä keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa koskevat tiedot siirrettiin myös kohtaan 4.4, koska uusimpien tutkimusten perusteella munuaisten vajaatoiminta ei lisää altistumista merkittävästi ja maksan vajaatoimintapotilailla on havaittu vain vähäisessä määrin lisääntyneitä altistumista. CHMP hyväksyi kohtaan seuraavan sanamuodon:

Arimidex on vasta-aiheista

- *raskaana oleville tai imettäville naisille*
- *potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä anastrotsolille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle valmisteen apuaineelle.*

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CHMP tarkasti myyntiluvan haltijan ehdotuksen kohdaksi 4.4 ja hyväksyi sen sisällön pääosiltaan. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa koskeviin varoituksiin ehdotettiin muutoksia.

Tutkimuksessa 1033IL/0018 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min), mikä on yhdenmukainen tulos sen tosiseikan kanssa, että anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Siksi ehdotettu munuaisten vajaatoimintaa koskeva varoitus muutettiin CHMP:n pyynnöstä ilmaisemaan, että vaikka vakava munuaisten vajaatoiminta ei lisää anastrotsolialtistusta, lääkettä on annettava näille potilaille varoen.

Tutkimuksessa 1033IL/0014 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli noin 30 prosenttia alhaisempi vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli stabiili maksakirroosi, vaikka plasman anastrotsolipitoisuudet vapaaehtoisilla maksakirroosipotilailla olivat samaa luokkaa kuin terveillä tutkittavilla muissa tutkimuksissa. Siksi CHMP katsoi, että on tarpeen korostaa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa koskevien tietojen puuttumista, mutta että varoitus oli perustellumpi kuin vasta-aihe, kun otetaan huomioon, että kyseessä on mahdollisesti hengen pelastava hoito. Arimidexia on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Yhdessä jäsenvaltiossa valmisteyhteenvedo sisälsi varoituksen "lievää kokonaiskolesterolin nousua on havaittu Arimidexilla hoidetuilla potilailla. Rasva-arvoja on seurattava sellaisilta potilailta, joilla on

todettu sydänsairaus tai joilla esiintyy sydänsairauden riskitekijöitä, ja heitä on hoidettava voimassa olevien ohjeiden mukaisesti.” CHMP tuki myyntiluvan haltijan ehdotusta jättää tämä varoitus pois yhdenmukaistetusta sanamuodosta, sillä julkaistut kliiniset tutkimukset eivät osoita Arimidexin käytöstä seuraavaa merkitsevää kokonaiskolesterolin tai LDL-C:n nousua tai HDL-C:n laskua.

Tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on seuraava:

Yleistä

Arimidexia ei pidä käyttää premenopausaalisilla naisilla. Menopausi on määritettävä biokemiallisesti (luteinisoiva hormoni [LH], follikkelia stimuloiva hormoni [FSH] ja/tai estradiolipitoisuudet) potilailla, joiden hormonitilasta ei ole varmuutta. Arimidexin käyttöä LHRH-analogien kanssa tukevia tietoja ei ole.

Arimidexin kanssa ei pidä antaa samanaikaisesti tamoksifeenia eikä estrogeenia sisältäviä lääkevalmisteita, sillä ne voivat heikentää valmisteiden farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Koska Arimidex alentaa seerumin estrogeenipitoisuuksia, se voi alentaa luun mineraalitiheyttä ja siten mahdollisesti suurentaa murtumien riskiä (ks. kohta 4.8).

Naisilta, joilla on osteoporoosi tai riski saada osteoporoosi, on tutkittava luun mineraalitiheys tiheysmittauksen avulla hoidon alussa ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen. Osteoporoosin hoito tai estohoito on aloitettava tarvittaessa, ja tilaa tulee seurata huolellisesti. Esimerkiksi bisfosfonaattihoito voi pysäyttää Arimidexin aiheuttaman luun mineraalitiheyden pienenemisen postmenopausaalisilla naisilla, ja bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Arimidexin käyttöä rintasyövän hoidossa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tutkittu. Altistuminen anastrotsolille voi lisääntyä henkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Arimidexia on annettava varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Hoidon pitää perustua potilaskohtaiseen etujen ja riskien arviointiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Arimidexin käyttöä rintasyövän hoidossa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tutkittu. Altistuminen anastrotsolille ei lisääntynyt henkilöillä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GRF < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Arimidexia on annettava varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Arimidexia ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille, koska sen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Arimidexia ei tule käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojilla, joilla on kasvuhormonin puutos. Tehoa ja turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, Arimidexia ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöillä, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Laktoosiylherkkyys

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CHMP tarkasteli myyntiluvan haltijan ehdotuksen kohdan yhdenmukaistamiseksi. Kohta sisälsi toteamuksen, että antipyridiinillä ja simetidiinillä tehdyt kliiniset yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että merkittävät sytokromi P450 -välitteiset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä. Komitea totesi, että käytettävissä olevien tutkimustulosten ja nykyisen tieteellisen tiedon perusteella voidaan käyttää tarkempaa ja informatiivisempaa sanamuotoa mahdollisista sytokromi P450 -välitteisistä yhteisvaikutuksista. Koska simetidiini on nykyisen tiedon perusteella heikko, epäspesifi sytokromi P450:n estäjä, pidettiin tärkeämpänä sisällyttää kohtaan viittaus varfariinista saatavilla oleviin tietoihin. Tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on seuraava:

Anastrotsoli estää sytokromi P450 -entsyymejä 1A2, 2C8/9 ja 3A4 in vitro -kokeissa. Kliiniset tutkimukset antipyriinillä ja varfariinilla osoittivat, että anastrotsolin 1 mg:n annos ei estänyt antipyriinin tai R- ja S-varfariinin metaboliaa merkittävästi, mikä osoittaa, että Arimidexin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä sytokromi P450 -välitteisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin entsyymivälitteistä metaboliaa ei ole havaittu. Simetidiini, joka on heikko, epäspesifi sytokromi P450:n estäjä, ei vaikuttanut anastrotsolin pitoisuuteen plasmassa. Voimakkaiden sytokiini P450:n estäjien vaikutus on tuntematon.

Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokannassa ei ole raportteja kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista potilailla, jotka käyttävät Arimidexia samanaikaisesti tavallisten reseptilääkkeiden kanssa. Bisfosfonaatteja käytettäessä ei ole todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Arimidexin kanssa ei saa antaa samanaikaisesti tamoksifeenia eikä estrogeenia sisältäviä lääkevalmisteita, sillä ne voivat heikentää valmisteen farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Useimmissa jäsenvaltioissa valmisteyhteenveto sisälsi vain vasta-aiheen anastrotsolin käytölle raskauden ja imetyksen aikana ilman lisätietoja. CHMP tutki myyntiluvan haltijan ehdotuksen, jossa todettiin käytön vasta-aiheisuus raskauden ja imetyksen aikana, mutta totesi, että kohtaan pitäisi sisällyttää viittaus siihen, ettei tietoja käytöstä ihmisillä ole ja että lisääntymistoksisuus on osoitettu eläinkokeissa. Lisäksi komitea totesi, että vasta-aiheessa pitäisi käyttää englanniksi mieluummin termiä ”breastfeeding” kuin ”lactating”. Kohtaan lisättiin myös Hedelmällisyys-alaotsikko. Tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on seuraava:

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Arimidexin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Arimidex on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei ole olemassa tietoja Arimidexin käytöstä imetyksen aikana. Arimidex on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Arimidexin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eri jäsenvaltioissa käytössä olleiden valmisteyhteenvedojen tässä kohdassa ei ollut merkittäviä eroja. CHMP tarkasti ja hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen tähän kohtaan:

Arimidexilla ei ole vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu Arimidexin käytön yhteydessä. Siksi on noudatettava varovaisuutta autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä, jos tällaisia oireita esiintyy.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltija ehdotti kohtaan 4.8 elinjärjestelmän termien yhtenäistämistä MedDRA-terminologian mukaiseksi, yleisyysluokat mukaan lukien, mikä yhdenmukaistaisi eri jäsenvaltioissa käytössä olleiden vaihtelevien haittavaikutusten yleisyysluokitukset ja päivittäisi tapahtumien, kuten Stevens-Johnsonin syndrooman ja angioedeeman, yleisyyden muodosta “ei tunnettu” muotoon “hyvin harvinainen” ATAC-tutkimuksen viiden vuoden analyysin perusteella. CHMP katsoi lisäksi, että turvallisuusprofiilin yhteenvedo pitää sijoittaa kohdan alkuun valmisteyhteenvedosta annetun ohjeistuksen mukaisesti. CHMP pyysi myyntiluvan haltijaa lisäksi lisäämään kohtaan joidenkin jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa esiintyneen tiedon rannekanavaoireyhtymän esiintymisestä kliinisissä tutkimuksissa. Luun tiheyden pieneneminen ja Henoch-Schönlein purppura lisättiin kohdan 4.8 haittatapahtumiin.

Kohta 4.9: Yliannostus

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan sanamuoto oli samanlainen useimmissa jäsenvaltioissa. CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan sanamuodon:

Kliinistä kokemusta tahattomasta yliannostuksesta on vain vähän. Eläinkokeissa anastrotsolin akuutti toksisuus on ollut vähäistä. Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty erilaisia Arimidex-annoksia, on tehty terveille vapaaehtoisille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä edennyttä rintasyöpää sairastaville, postmenopausaalisille naisille 10 mg:aan saakka kerran päivässä annettuna. Nämä annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa Arimidexin kerta-annosta ei ole määritetty. Spesifistä vastalääkettä yliannostukseen ei ole, joten yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti.

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon potilaan mahdollisesti ottamat useat eri lääkeaineet. Tajuihinsa olevaa potilasta voidaan oksennuttaa. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin. Tukihoido, johon kuuluu potilaan vitaalinelintoimintojen tiheään toistuva tarkkailu ja potilaan tilan jatkuva seuranta, on aiheellista.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

CHMP tarkasti myyntiluvan haltijan tähän kohtaan ehdottaman sanamuodon ja ehdotti muutamia muutoksia. Ehdotetun tekstin yhdessä kohdassa mainittiin SABRE-tutkimukseen liittyvä Arimidexin neutraali vaikutus plasman lipideihin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti risendronaattia. CHMP pyysi poistamaan tämän maininnan, sillä se oli ristiriidassa kohdasta 4.8 tehdyn hyperkolesterolemia-haittatapahtuman poiston kanssa. Myyntiluvan haltija ehdotti kohtaan gynekomastiatutkimuksen ja McCune-Albrightin oireyhtymä -tutkimuksen yhteenvedoja, jotka ovat jo hyväksytyjä joissakin jäsenvaltioissa. Tämä hyväksyttiin, mutta kohtaa saatetaan myöhemmin joutua muuttamaan muutetun asetuksen 1901/2006 45 artiklan edellyttämän näitä tietoja koskevan jatkuvan arvioinnin seurauksena.

Muita toteutettuja muutoksia olivat käyttöaihetta tukevien kliinisten tutkimusten kuvauksien muutokset, joiden tarkoituksena on selventää tietoja lääkettä määräävälle lääkärille.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Tämän kohdan sanamuodossa ei ollut merkittäviä eroja jäsenvaltioiden välillä. CHMP tarkasti myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja pyysi muuttamaan pediatria potilasryhmää koskevan farmakokineettisen osuuden sanamuotoa tarkentamalla tutkitun potilasryhmän ominaispiirteitä ja selventämällä potilasryhmän mahdollista vaikutusta saatuihin tuloksiin. Kuten edellä on mainittu, kappaleen sanamuotoa saatetaan joutua muuttamaan myöhemmin muutetun asetuksen 1901/2006 45 artiklan edellyttämän pediatria tietojen koskevan jatkuvan arvioinnin seurauksena.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän kohdan sanamuoto oli useimmissa Euroopan maissa samanlainen. CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen vähäisin muutoksin.

Myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistetut versiot hyväksyttiin. Valmisteyhteenvedon merkitykselliset muutokset sisällytettiin myös pakkausselosteeseen.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta,

lääkevalmistekomitea suositteli muutosta myyntilupiin, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat Arimidexia koskevassa liitteessä III.