

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle
caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo
presentati dall'Agenzia europea per i medicinali**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Arimidex

Arimidex (anastrozolo) è un inibitore non steroideo dell'aromatasi altamente selettivo. Nelle donne in post-menopausa, l'estradiolo è prodotto principalmente dalla conversione dell'androstenedione in estrone attraverso il complesso enzimatico dell'aromatasi nei tessuti periferici. L'estrone è successivamente convertito in estradiolo. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli di estradiolo produce un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma mammario.

Arimidex è stato approvato per la prima volta nel Regno Unito nel 1995 e, attraverso una procedura di mutuo riconoscimento, in Austria, Germania, Italia, Portogallo e Spagna. In tutti gli altri Paesi dell'UE, l'approvazione è stata accordata mediante procedure nazionali.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione del suddetto prodotto, la Commissione europea ha notificato al CHMP/Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, al fine di risolvere le divergenze tra gli SPC autorizzati a livello nazionale e in tal modo armonizzare i diversi SPC nell'UE.

Aspetti qualitativi

I moduli sulla qualità della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Arimidex compresse sono stati armonizzati e aggiornati dal formato dell'avviso ai richiedenti (NTA) al formato del documento tecnico comune (CTD).

Specifiche

La specifica del principio attivo è stata armonizzata e comprende i seguenti test: descrizione, identificazione, limpidezza della soluzione, cenere solfatata, contenuto di acqua, forza, sostanze correlate, solvente residuo, metalli pesanti, area di superficie specifica e microscopia.

Il richiedente dovrà garantire la conformità alla monografia su anastrozolo pertinente della Farmacopea europea, attualmente in corso di revisione.

La specifica del principio attivo soddisfa tutte le linee guida e gli standard del caso.

La specifica del farmaco è stata armonizzata e comprende i seguenti test: descrizione, peso medio, identità, dissoluzione, contenuto, uniformità di contenuto, contenuto di acqua, prodotti di degradazione, identificazione di biossido di titanio e qualità microbica.

La specifica del farmaco soddisfa tutte le linee guida e gli standard pertinenti.

Stabilità

Sono stati presentati i dati sulla stabilità dei lotti su scala di produzione del principio attivo e del farmaco che erano già stati approvati in alcuni Stati membri. In tutti i casi i risultati rientravano nelle specifiche approvate.

Il principio attivo è stabile nelle condizioni indicate nel dossier.

Le compresse di Arimidex sono molto stabili nelle condizioni raccomandate nelle informazioni sul prodotto, ovvero "conservare al di sotto dei 30 °C".

Produttore

L'elenco dei produttori nella versione armonizzata del dossier è stato aggiornato e i siti non più utilizzati non sono stati inclusi.

ASPETTI CLINICI

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

Le indicazioni erano essenzialmente le stesse, ma formulate in modo diverso nei vari Paesi. Al fine di armonizzare gli SPC per Arimidex, sono state convenute le seguenti indicazioni terapeutiche:

- ***Trattamento del carcinoma mammario avanzato positivo per i recettori ormonali nelle donne in post-menopausa.***

Nella sua proposta iniziale il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio suggeriva il seguente enunciato: *Trattamento del carcinoma mammario avanzato nelle donne in post-menopausa. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti negative per i recettori degli estrogeni, salvo coloro che abbiano precedentemente avuto una risposta clinica positiva a tamoxifene.* Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che tale enunciato potesse essere frainteso come sottintendente un effetto nelle pazienti negative per i recettori ormonali, quando in realtà esso riflette semplicemente i criteri di inclusione degli studi clinici. Gli inibitori di aromatasi si sono rivelati efficaci nelle pazienti positive per i recettori degli estrogeni, ma hanno evidenziato scarsa efficacia nei pazienti negative per i recettori ormonali, come si poteva prevedere dal meccanismo di azione.

- ***Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase iniziale positivo per i recettori ormonali nelle donne in post-menopausa.***

La maggior parte degli Stati membri attualmente ha lo stesso enunciato o un enunciato con lo stesso significato rispetto a questa indicazione. L'inclusione del termine "invasivo" è supportata dai dati dello studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) in cui 9366 pazienti sono state valutate da 381 centri in tutto il mondo (3125 randomizzate al dosaggio di 1 mg di anastrozolo in monoterapia, 3116 randomizzate al dosaggio di 20 mg di tamoxifene in monoterapia e 3125 randomizzate ad anastrozolo più tamoxifene). Uno dei principali criteri di inclusione per questo studio era il carcinoma mammario *invasivo* operabile, istologicamente confermato.

In un numero ridotto di Paesi, l'indicazione comprende un riferimento alla riduzione dell'incidenza del carcinoma mammario controlaterale, sulla base di un endpoint secondario dello studio ATAC suddetto. Il CHMP ha constatato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha proposto la sua inclusione come parte dell'indicazione armonizzata e ha concordato con tale scelta. Il riferimento alla riduzione dell'incidenza del carcinoma mammario controlaterale non va aggiunto alla popolazione di pazienti e pertanto deve essere incluso soltanto nella sezione 5.1 dell'SPC.

- ***Trattamento adiuvante del carcinoma mammario invasivo in fase iniziale positivo per i recettori ormonali nelle donne in post-menopausa sottoposte a terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.***

In 19 dei 29 Paesi in cui Arimidex è approvato, esiste un enunciato identico per questa indicazione. Gli altri 10 Paesi non hanno al momento alcun enunciato al riguardo. L'indicazione proposta è sostenuta da uno studio di fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) condotto nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase iniziale positivo per i recettori

ormonali. Le pazienti che sono passate ad Arimidex dopo 2 anni di terapia adiuvante con tamoxifene hanno manifestato un miglioramento significativo nella sopravvivenza libera da malattia rispetto alle pazienti che hanno continuato il trattamento con tamoxifene.

Sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Il CHMP ha preso nota della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sezione 4.2. La durata di trattamento quinquennale raccomandata è giustificata dai risultati dello studio ATAC, in cui l'efficacia del trattamento adiuvante con Arimidex era stata confrontata con il trattamento adiuvante con tamoxifene. L'enunciato sulla posologia non presentava differenze rilevanti tra i diversi Stati membri, ma le raccomandazioni sull'impiego in casi di insufficienza renale ed epatica non erano armonizzate. L'enunciato finale adottato sull'utilizzo in casi di insufficienza renale ed epatica recita quanto segue:

Insufficienza renale

Non si raccomanda alcuna modifica del dosaggio nelle pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Arimidex deve essere effettuata con cautela (vedere sezione 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non si raccomanda alcuna modifica del dosaggio nelle pazienti con disfunzione epatica lieve. Si consiglia cautela nelle pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere sezione 4.4).

Sezione 4.3 Controindicazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta per la sezione 4.3 basata sulle controindicazioni attualmente esistenti nei diversi Paesi. Il Comitato ha evidenziato che la maggior parte delle controindicazioni proposte non erano appropriate in quanto esse riflettevano la carenza di dati pertinenti piuttosto che essere controindicazioni assolute. Le indicazioni "donne in pre-menopausa" e "pazienti in terapia concomitante con tamoxifene" sono state cancellate da questa sezione e le informazioni trasferite alla sezione 4.4. Anche le informazioni sull'insufficienza renale grave e l'insufficienza epatica moderata o grave sono state trasferite alla sezione 4.4, in quanto secondo gli studi più recenti non si prevede un significativo incremento dell'esposizione in caso di insufficienza renale ed è stato osservato un incremento modesto nell'esposizione per le pazienti con insufficienza epatica. Il CHMP ha adottato il seguente enunciato per questa sezione:

Arimidex è controindicato in:

- *Donne in gravidanza o che allattano al seno.*
- *Pazienti con nota ipersensibilità ad anastrozolo o a qualsiasi eccipiente, come indicato nella sezione 6.1.*

Sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il CHMP ha esaminato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sezione 4.4 e ha concordato in linea di massima con il suo contenuto. È stata suggerita la revisione di alcune avvertenze riguardo all'insufficienza renale ed epatica.

La clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, in seguito a somministrazione orale, non è risultata alterata nei volontari con insufficienza renale grave (GRF < 30ml/min) nello studio 1033IL/0018, compatibilmente con il fatto che anastrozolo è eliminato principalmente per via metabolica. Pertanto, l'avvertenza proposta sull'insufficienza renale è stata riesaminata, su richiesta del CHMP, per evidenziare che l'esposizione ad anastrozolo non è aumentata nelle pazienti con insufficienza renale grave; tuttavia in tali pazienti la somministrazione deve essere effettuata con cautela.

Nello studio 1033IL/0014, la clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, in seguito a somministrazione orale, era del 30% circa inferiore nei volontari con cirrosi epatica stabile, anche se le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo nei volontari con cirrosi epatica rientravano nell'intervallo delle concentrazioni rilevate nei soggetti normali in altre sperimentazioni. Pertanto, il CHMP ha concluso che la mancanza di dati sull'insufficienza epatica da moderata a grave deve essere evidenziata, ma che considerando il fatto che il prodotto è un trattamento potenzialmente salva-vita, sarebbe più appropriato includere un'avvertenza rispetto a una controindicazione. La somministrazione di Arimidex in pazienti con insufficienza epatica deve essere effettuata con cautela.

In un Paese l'SPC conteneva l'avvertenza "incrementi lievi nel colesterolo totale sono stati riscontrati nelle pazienti trattate con Arimidex. Le pazienti che presentano malattia coronarica confermata o fattori di rischio devono essere sottoposte a monitoraggio dei lipidi e devono essere trattate secondo le linee guida vigenti". Il CHMP ha sostenuto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non includere questa avvertenza nell'enunciato armonizzato in quanto gli studi clinici pubblicati non indicano un incremento significativo nel colesterolo totale o LDL-C o una diminuzione di HDL-C in seguito all'assunzione di Arimidex.

L'enunciato finale adottato per questa sezione è il seguente:

Generale

Arimidex non deve essere utilizzato nelle donne in pre-menopausa. La menopausa deve essere accertata biochimicamente (livelli di ormone luteinizzante [LH], di ormone follicolo-stimolante [FSH] e/o di estradiolo) in qualsiasi paziente per cui esistano dubbi in merito allo stato della menopausa. Non vi sono dati per sostenere l'impiego di Arimidex con analoghi LH-RH.

La co-somministrazione di tamoxifene o terapie a base di estrogeni con Arimidex deve essere evitata in quanto può ridurre la sua azione farmacologica (vedere sezione 4.5 e 5.1).

Effetto sulla densità minerale ossea

Poiché Arimidex riduce i livelli di estrogeno circolante, può determinare una riduzione della densità minerale ossea con conseguente possibile aumento del rischio di frattura (vedere sezione 4.8).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte a valutazione formale della loro densità minerale ossea all'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere avviati in modo appropriato e monitorati attentamente. L'utilizzo di trattamenti specifici, per esempio i bisfosfonati, può arrestare un'ulteriore perdita di minerale osseo causata da Arimidex in donne in post-menopausa e merita di essere preso in considerazione (vedere sezione 4.8).

Insufficienza epatica

Arimidex non è stato analizzato in pazienti con carcinoma mammario affette da insufficienza epatica moderata o grave. L'esposizione ad anastrozolo può aumentare nei soggetti con insufficienza epatica (vedere sezione 5.2); la somministrazione di Arimidex nelle pazienti con insufficienza epatica moderata e grave deve essere effettuata con cautela (vedere sezione 4.2). Il trattamento deve essere basato su una valutazione rischi-benefici per la singola paziente.

Insufficienza renale

Arimidex non è stato analizzato nelle pazienti con carcinoma mammario affette da insufficienza renale grave. L'esposizione ad anastrozolo non è aumentata nei soggetti con insufficienza renale grave (GRF <30ml/min, vedere sezione 5.2); nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Arimidex deve essere effettuata con cautela (vedere sezione 4.2).

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'impiego di Arimidex nei bambini e adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate in questo gruppo di pazienti (vedere sezione 5.1).

Arimidex non deve essere utilizzato nei ragazzi con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta alla terapia con ormone della crescita. Nella sperimentazione clinica cardine, l'efficacia e la sicurezza non sono state dimostrate (vedere sezione 5.1). Poiché anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, Arimidex non deve essere somministrato a ragazze con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta alla terapia con ormone della crescita. I dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti non sono disponibili.

Ipersensibilità al lattosio

Questo prodotto contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sezione 4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Il CHMP ha preso atto dell'enunciato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'armonizzazione di questa sezione, contenente un'asserzione relativa al fatto che gli studi di interazione clinica con antipiridina e cimetidina indicano che non sono probabili interazioni farmacologiche significative mediate dal citocromo P450. Il Comitato ha ritenuto che i risultati degli studi disponibili e la attuale conoscenza scientifica consentono di formulare un enunciato più dettagliato ed esaustivo sulla possibilità di interazioni a livello del citocromo P450. Poiché la cimetidina è nota per essere un inibitore debole, non specifico del citocromo P450, è stato ritenuto più opportuno includere un riferimento ai dati esistenti su warfarin. L'enunciato finale adottato per questa sezione recita quanto segue:

Anastrozolo inibisce CYP 1A2, 2C8/9 e 3A4 in vitro. Gli studi clinici con antipirina e warfarin hanno evidenziato che anastrozolo al dosaggio di 1 mg non inibiva in modo significativo il metabolismo di antipirina e R- e S-warfarin indicando che la co-somministrazione di Arimidex con altri medicinali ha scarse probabilità di determinare interazioni con medicinali clinicamente significative mediate da enzimi CYP.

Gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo non sono stati individuati. Cimetidina, un inibitore debole, non specifico degli enzimi CYP non influiva sulle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo. L'effetto di potenti inibitori di CYP non è noto.

Un esame della banca dati sulla sicurezza delle sperimentazioni cliniche non ha apportato alcuna evidenza di interazioni clinicamente significative in pazienti trattati con Arimidex a cui sono stati somministrati anche altri farmaci comunemente prescritti. Non sono state individuate interazioni clinicamente significative con i bisfosfonati (vedere sezione 5.1).

La co-somministrazione di tamoxifene o terapie a base di estrogeni e Arimidex deve essere evitata in quanto può ridurre la sua azione farmacologica (vedere sezione 4.4 e 5.1).

Sezione 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nella maggior parte dei Paesi, gli SPC contenevano soltanto una controindicazione per l'utilizzo di anastrozolo in gravidanza e durante l'allattamento senza alcuna informazione aggiuntiva. Il CHMP ha preso atto della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di controindicare l'utilizzo in gravidanza e allattamento, ma ha ritenuto che occorre evidenziare la mancanza di dati sull'uomo e includere un riferimento alla tossicità riproduttiva negli animali. Inoltre, il Comitato ha ritenuto che la controindicazione sarebbe più appropriata per le donne che allattano al

seno piuttosto che per le donne che allattano. È stato anche inserito un sottoparagrafo sulla fertilità. L'enunciato finale convenuto per questa sezione recita quanto segue:

Gravidanza

Non vi sono dati sull'utilizzo di Arimidex nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3). Arimidex è controindicato in gravidanza (vedere sezione 4.3).

Allattamento al seno

Non vi sono dati sull'utilizzo di Arimidex durante l'allattamento. Arimidex è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere sezione 4.3).

Fertilità

Gli effetti di Arimidex sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3).

Sezione 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per questa sezione non vi sono differenze sostanziali tra gli SPC dei diversi Paesi. Il CHMP ha preso nota della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativa a questa sezione:

Arimidex influisce in modo nullo o irrilevante sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, l'impiego di Arimidex può causare astenia e sonnolenza; pertanto occorre prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari se tali sintomi persistono.

Sezione 4.8 Effetti indesiderati

Nella sezione 4.8, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di allineare la terminologia del System Organ Class al dizionario MedDRA, inserendo gli insiemi di frequenza, armonizzando le frequenze delle diverse reazioni avverse che variavano tra gli Stati membri e aggiornando la frequenza di eventi, quali la sindrome di Stevens-Johnson e l'angioedema da "non nota" a "molto rara" sulla base dei dati derivanti dall'analisi quinquennale dello studio ATAC. Il CHMP ha altresì ritenuto che doveva essere inclusa una sintesi del profilo di sicurezza all'inizio della sezione, in conformità delle linee guida per gli SPC. Il CHMP ha inoltre chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inserire le informazioni presenti negli SPC di alcuni Paesi in merito all'insorgenza della sindrome del tunnel carpale nelle sperimentazioni cliniche. La diminuzione della densità ossea e la porpora di Schönlein-Henoch sono state aggiunte alla sezione 4.8 come eventi avversi.

Sezione 4.9 Sovradosaggio

Nella maggior parte dei Paesi l'enunciato degli SPC per questa sezione era simile. Il CHMP ha accettato l'enunciato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed esposto di seguito:

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale è limitata. Negli studi sugli animali, anastrozolo ha evidenziato scarsa tossicità acuta. Sperimentazioni cliniche sono state condotte con diversi dosaggi di Arimidex, fino a 60 mg in una singola dose somministrata a volontari maschi sani e fino a 10 mg giornalieri somministrati a donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata definita una dose singola di Arimidex che possa

determinare sintomi pericolosi per la vita. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico.

Nella gestione di un sovradosaggio, occorre tenere presente che possono essere stati assunti diversi agenti. Se il paziente è vigile si può indurre il vomito. La dialisi può essere utile in quanto Arimidex non è altamente legato alle proteine. Si consiglia assistenza di supporto generica, compreso monitoraggio frequente delle funzioni vitali e attenta osservazione del paziente.

Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il CHMP ha esaminato l'enunciato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa sezione e ha indicato alcune revisioni. Una dichiarazione proposta in relazione allo studio SABRE menzionava un effetto neutro di Arimidex sui lipidi plasmatici nei pazienti trattati contemporaneamente con risendronato. Il CHMP ha chiesto di eliminare questa dichiarazione in quanto contraddittoria con l'inclusione dell'ipercolesterolemia come evento avverso comune nella sezione 4.8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche proposto di inserire una sintesi degli studi pediatrici sulla ginecomastia e sulla sindrome di McCune-Albright che era già stata approvata in alcuni Paesi. La proposta è stata accettata, ma dovrà essere revisionata in futuro in conseguenza di una procedura in corso ai sensi dell'art. 45 del regolamento 1901/2006 e successive modifiche volta a valutare proprio questi dati. Altre modifiche sono state introdotte nella descrizione delle sperimentazioni cliniche a sostegno dell'indicazione per chiarire e ottimizzare le informazioni per chi esegue la prescrizione.

Sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'enunciato per questa sezione non presentava differenze sostanziali tra i Paesi. Il CHMP ha esaminato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha chiesto una revisione dell'enunciato sulla farmacocinetica per la popolazione pediatrica finalizzata a precisare le esatte caratteristiche della popolazione studiata e il suo potenziale impatto sui risultati ottenuti. Come sopra menzionato, l'enunciato di questo paragrafo dovrà essere sottoposto a revisione in conseguenza di una procedura in corso ai sensi dell'art. 45 del regolamento 1901/2006 e successive modifiche volta a valutare questo insieme di dati pediatrici.

Sezione 5.3 Dati di sicurezza preclinici

La maggior parte dei Paesi europei presentava un enunciato identico per questa sezione. Il CHMP ha adottato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio apportando solo alcune lievi modifiche.

Etichettatura e foglio illustrativo

Sono state adottate versioni armonizzate dell'etichettatura e del foglio illustrativo. Le modifiche all'SPC, se rilevanti, sono state altresì riportate nel foglio illustrativo.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo,
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del Comitato,

Il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Arimidex.