

## **II priedas**

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas keisti  
preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį**

## **Mokslinės išvados**

### ***Bendra Arimidex mokslinio įvertinimo santrauka***

Arimidex (anastrozolis) yra labai selektyvus nesteroidinis aromatazės inhibitorius. Po menopauzės moterų organizme daugiausia estradiolio susidaro periferiniuose audiniuose androstenedionui virstant estronu – šią reakciją katalizuoja fermento aromatazės kompleksas. Vėliau estronas virsta estradioliu. Nustatyta, kad estradiolio koncentracijos kraujyje sumažėjimas palankiai veikia moteris, sergančias krūties vėžiu.

Arimidex pirmą kartą įregistruotas 1995 m. Jungtinėje Karalystėje ir pagal savitarpio pripažinimo procedūrą – Austrijoje, Vokietijoje, Italijoje, Portugalijoje ir Ispanijoje. Visose kitose ES šalyse šis preparatas įregistruotas pagal nacionalines procedūras.

Atsižvelgdama į skirtingus nacionalinius sprendimus, kuriuos valstybės narės priėmė dėl minėto preparato rinkodaros teisės, Europos Komisija, remdamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsniu, kreipėsi į Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (CHMP) dėl nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumų panaikinimo ir skirtingų preparatų charakteristikų santraukų visoje ES suderinimo.

### **Kokybės aspektai**

Arimidex tablečių rinkodaros teisės paraiškų kokybės moduliai suderinti ir atnaujinti, informacijos pareiškėjams formatą pakeitus bendrojo techninio dokumento formatu.

#### Specifikacijos

Veikliosios medžiagos specifikacija suderinta. Joje nurodyti šie tyrimai: apibūdinimo, identifikavimo, tirpalo skaidrumo, sulfatinių pelenų, vandens kiekio, stiprumo, susijusių medžiagų, tirpiklių likučių, sunkiųjų metalų, specifinio paviršiaus ploto nustatymo ir mikroskopijos.

Pareiškėjas turės užtikrinti atitiktį atitinkamai Europos farmakopėjos anastrozolio monografijai, kuri šiuo metu persvarstoma.

Veikliosios medžiagos specifikacija atitinka visas susijusias gaires ir standartus.

Vaistinio preparato specifikacija suderinta. Joje nurodyti šie tyrimai: apibūdinimo, vidutinio svorio nustatymo, identifikavimo, tirpumo, turinio, turinio vienodumo, vandens kiekio, skilimo produktų, titano dioksido ir mikrobiologinės kokybės nustatymo.

Vaistinio preparato specifikacija atitinka visas susijusias gaires ir standartus.

#### Stabilumas

Pateikti stabilumo duomenys, gauti iš veikliosios medžiagos ir vaistinio preparato, kuris kai kuriose valstybėse narėse jau buvo patvirtintas, gamybinių serijų. Visais atvejais rezultatai atitiko patvirtintas specifikacijas.

Veiklioji medžiaga dokumentų rinkinyje nustatytais sąlygomis yra stabili.

Arimidex tabletės labai stabilios preparato informaciniuose dokumentuose rekomenduojamomis sąlygomis, t. y. „laikant 30°C temperatūroje“.

#### Gamintojas

Atnaujintas suderintoje dokumentų rinkinio versijoje pateikiamas gamintojų sąrašas. Nebenaudojamos gamybos vietos į jį neįtrauktos.

## Klinikiniai aspektai

### Preparato charakteristikų santrauka

#### 4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Įvairiose šalyse indikacijos iš esmės buvo vienodos, skyrėsi tik jų formuluotės. Siekiant suderinti Arimidex preparato charakteristikų santraukas susitarta vartoti šias terapinių indikacijų formuluotes:

- ***Hormonų receptoriams teigiamu progresavusiu krūties vėžiu sergančių moterų po menopauzės gydymas.***

Savo pradiniame pasiūlyme rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tokią formuluotę: „*Progresavusiu krūties vėžiu sergančių moterų po menopauzės gydymas. Veiksmingumas pacientėms, turinčioms neigiamus estrogenų receptorių, neįrodytas, nebent anksčiau jas gydant tamoksifenu pasiekta teigiamų klinikinių rezultatų.*“ Tačiau, CHMP nuomone, tokia formuluotė gali būti neteisingai suprasta – galima pagalvoti, kad vaistas turi poveikį pacientėms, turinčioms neigiamus hormonų receptorių, nors formuluotė viso labo atspindi įtraukimo į klinikinius tyrimus kriterijus. Įrodyta, kad aromatazės inhibitoriai yra veiksmingi pacientėms, turinčioms teigiamus estrogenų receptorių, bet, kaip ir buvo galima tikėtis žinant jų veikimo mechanizmą, beveik neveiksmingi pacientėms, turinčioms neigiamus hormonų receptorių.

- ***Hormonų receptoriams teigiamu ankstyvuojamu invaziniu krūties vėžiu sergančių moterų po menopauzės adjuvantinis gydymas.***

Dauguma valstybių narių šiuo metu vartoja tą pačią arba tą pačią prasmę turinčią šios indikacijos formuluotę. Sąvoka „*invazinis*“ įtraukta remiantis duomenimis, gautais iš tyrimo „Arimidex, Tamoksifen – atskirai arba su kitu vaistu“ (ATAK), kuriame vertintas poveikis 9 366 pacientėms iš 381 centro visame pasaulyje (3 125 pacientės atsitiktine tvarka atrinktos vartoti tik 1 mg anastrozolio, 3 116 – tik 20 mg tamoksifeno ir 3 125 – anastrozolį kartu su tamoksifenu). Vienas iš kriterijų, pagal kurį pacientės buvo atrinktos tyrimui, buvo histologiškai patvirtintas tinkamas operuoti *invazinis* krūties vėžys. Keliose šalyse šioje indikacijoje paminėta, kad sumažėja sergamumas kontralateraliniu krūties vėžiu – tai grindžiama pirmiau minėto ATAK tyrimo antrine vertinamąja baigtimi. CHMP atkreipė dėmesį, kad rinkodaros teisės turėtojas nepasiūlė šio punkto įtraukti į suderintą indikaciją, ir pritarė tokiam sprendimui. Paminėjus kontralateralinio krūties vėžio sergamumo sumažėjimą pacientų populiacija nepadidėtų, todėl šį punktą reikėtų įtraukti tik į preparato charakteristikos santraukos 5.1 skyrių.

- ***Hormonų receptoriams teigiamu ankstyvuojamu invaziniu krūties vėžiu sergančių, 2–3 metus tamoksifeną kaip adjuvantą vartojusių moterų po menopauzės adjuvantinis gydymas.***

Identiška šios indikacijos formuluotė vartojama 19-oje iš 29 šalių, kuriose Arimidex įregistruotas. Likusiose 10 šalių tokios formuluotės šiuo metu nėra. Siūloma indikacija pagrįsta III fazės tyrimo (Austrijos krūties ir storosios žarnos vėžio tyrimo 8 grupė), atlikto su hormonų receptoriams teigiamu ankstyvuojamu krūties vėžiu sergančiomis moterimis po menopauzės, duomenimis. Pacientės, pradėjusios vartoti Arimidex po dvejų metų adjuvantinio gydymo tamoksifenu, be ligos požymių išgyveno gerokai ilgiau nei pacientės, toliau vartojusios tamoksifeną.

#### 4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP atkreipė dėmesį, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymas 4.2 skyriuje rekomenduoti 5 metų gydymo trukmę pagrįstas ATAK tyrimo, kuriame adjuvantinio gydymo preparatu Arimidex veiksmingumas lygintas su adjuvantinio gydymo tamoksifenu veiksmingumu, rezultatais. Valstybių narių dozavimo informacijos formuluotės mažai tesiskyrė, bet rekomendacijos dėl vartojimo sergant kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu buvo nesuderintos. Galutinė patvirtinta formuluotė, susijusi su preparato vartojimu sergant kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumu, yra tokia:

#### *Inkstų funkcijos nepakankamumas*

*Pacientėms, sergančioms lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumu, dozės keisti nerekomenduojama. Pacientėms, sergančioms sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, Arimidex reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).*

#### *Kepenų funkcijos nepakankamumas*

*Pacientėms, sergančioms lengva kepenų liga, dozės keisti nerekomenduojama. Pacientėms, sergančioms vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu, Arimidex reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).*

### **4.3 skyrius. Kontraindikacijos**

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl 4.3 skyriaus, parengtą remiantis šiuo metu įvairiose šalyse pateikiamomis kontraindikacijomis. Komitetas manė, kad dauguma pasiūlytų kontraindikacijų buvo netinkamos, nes buvo pateiktos dėl duomenų trūkumo ir nebuvo absoliučios kontraindikacijos. Kontraindikacijos „moterys iki menopauzės“ ir „pacientės, tuo pačiu metu gydomos tamoksifenu“ iš šio skyriaus išbrauktos. Ši informacija perkelta į 4.4 skyrių. Informacija apie sunkų inkstų funkcijos nepakankamumą ir vidutinio laipsnio arba sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą taip pat perkelta į 4.4 skyrių, nes, remiantis naujausiais tyrimais, stipresnio poveikio pacientėms, sergančioms inkstų funkcijos nepakankamumu, nesitikima, o pacientėms, sergančioms kepenų funkcijos nepakankamumu, pastebėtas tik nežymiai stipresnis poveikis. CHMP pritarė tokiai šio skyriaus teksto formuluotei:

#### *Arimidex vartoti negalima:*

- *nėščiosioms ir žindyvėms;*
- *jei padidėjęs jautrumas anastrozoliui arba kuriai nors pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.*

### **4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

CHMP atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą dėl 4.4 skyriaus ir sutiko su didžiąja turinio dalimi. Įspėjimus dėl inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumo pasiūlyta ištaisyti.

Tyrimo Nr. 1033IL/0018 metu savanorėms, sergančioms sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (GFR <30ml/min), išgėrus vaisto jų tariamasis anastrozolio klirensas (CL/F) nepakito, o tai patvirtina, kad anastrozolis iš esmės pašalinamas vykstant medžiagų apykaitai. Todėl, CHMP pareikalavus, siūlomas įspėjimas dėl inkstų funkcijos nepakankamumo buvo ištaisytas, atsižvelgiant į tai, kad anastrozolio poveikis nėra didesnis sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu sergančioms pacientėms, nors šioms pacientėms vaistą reikia vartoti atsargiai.

Tyrimo Nr. 1033IL/0014 metu savanorėms, sergančioms stabilia kepenų ciroze, išgėrus vaisto jų tariamasis anastrozolio klirensas (CL/F) buvo apie 30 % mažesnis, nors anastrozolio koncentracija savanorių, sergančių stabilia kepenų ciroze, kraujo plazmoje neperžengė koncentracijų, kituose tyrimuose nustatytų sveikų savanorių kraujo plazmoje, diapazono ribų. Todėl CHMP padarė išvadą, kad reikėtų pabrėžti, jog apie vaisto vartojimą sergant vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu trūksta duomenų, bet atsižvelgiant į tai, kad šis preparatas gali išsaugoti gyvybę, labiau tiktų pateikti įspėjimą, o ne kontraindikaciją. Pacientėms, sergančioms kepenų funkcijos nepakankamumu, Arimidex reikia vartoti atsargiai.

Vienoje šalyje preparato charakteristikų santraukoje buvo įspėjimas „*Pastebėta, kad pacientėms, vartojančioms Arimidex, šiek tiek padidėjo bendrojo cholesterolio kiekis kraujyje. Pacientėms, kurioms nustatyta vainikinių arterijų liga arba kurioms gresia tokia rizika, reikia stebėti lipidų koncentracijos pokyčius ir jas gydyti pagal taikomas gaires.*“ CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui neįtraukti šio įspėjimo į suderintą formulotę, nes paskelbti klinikiniai tyrimai nerodo reikšmingo bendrojo cholesterolio ar mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) kiekio padidėjimo arba didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) kiekio sumažėjimo pavartojus Arimidex.

Galutinė patvirtinta šio skyriaus teksto formulotė yra tokia:

#### Bendroji informacija

*Moterys iki menopauzės neturėtų vartoti Arimidex. Kilus abejonių, ar pacientei jau įvyko menopauzė, būtina tai patikrinti atliekant biocheminį (liuteinizuojančio hormono [LH], folikulus stimuliuojančio hormono [FSH] ir (arba) estradiolio kiekio) tyrimą. Duomenų apie Arimidex vartojimą kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogais nėra.*

*Tamoksifeno ar vaistų, kurių sudėtyje yra estrogenų, negalima skirti kartu su Arimidex, kadangi dėl to gali susilpnėti jo farmakologinis poveikis (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).*

#### Poveikis kaulų mineralų tankiui

*Arimidex mažina estrogenų koncentraciją kraujyje, todėl gali sumažėti kaulų mineralų tankis ir padidėti kaulų lūžių rizika (žr. 4.8 skyrių).*

*Jei moteris serga osteoporozė arba jai gresia ši liga, prieš skiriant Arimidex ir reguliariai gydymo metu jai reikia tirti kaulų mineralų tankį. Prireikus skiriama vaistų osteoporozės profilaktikai ar gydymui ir atidžiai stebimas jų poveikis. Moterims po menopauzės galima skirti specialių vaistų, pvz., bisfosfonatų, nes jie gali sustabdyti tolesnį Arimidex sukeltą kaulų mineralų tankio mažėjimą (žr. 4.8 skyrių).*

#### Kepenų funkcijos nepakankamumas

*Arimidex netirtas su pacientėmis, be krūties vėžio sergančiomis ir vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Anastrozolio poveikis tiriamosioms, sergančioms kepenų funkcijos nepakankamumu, nėra didesnis (žr. 5.2 skyrių); pacientėms, sergančioms vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu, Arimidex skirtinas atsargiai (žr. 4.2 skyrių). Gydymas skiriamas įvertinus naudą ir riziką konkrečiam pacientui.*

#### Inkstų funkcijos nepakankamumas

*Arimidex netirtas su pacientėmis, be krūties vėžio sergančiomis ir sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu. Anastrozolio poveikis tiriamosioms, sergančioms sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, nėra didesnis (GRF<30ml/min, žr. 5.2 skyrių); pacientėms, sergančioms sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, Arimidex skirtinas atsargiai (žr. 4.2. skyrių).*

#### Vaikų populiacija

*Nenustatyta, ar saugu ir veiksminga vartoti Arimidex vaikams ir paaugliams, todėl jiems šio vaisto skirti nerekomenduodama (žr. 5.1 skyrių).*

*Arimidex negalima skirti berniukams, turintiems augimo hormono deficitą ir gydomiems augimo hormonu. Atlikus pagrindinį klinikinį tyrimą vaisto vartojimo veiksmingumas nebuvo įrodytas, o saugumas nenustatytas (žr. 5.1 skyrių). Kadangi anastrozolis sumažina estradiolio kiekį, Arimidex negalima skirti mergaitėms, turinčioms augimo hormono deficitą ir gydomoms augimo hormonu. Ilgalaikio saugumo duomenų apie šio vaisto poveikį vaikams ir paaugliams nėra.*

### Padidėjęs jautrumas laktozei

Šio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientėms, turinčioms retų paveldimų galaktozės netoleravimo, Lapp laktazės stygiaus ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcijos problemų, šio vaisto vartoti negalima.

### **4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

CHMP atsižvelgė į rinkodaros teisės turėtojo šio skyriaus tekstui suderinti pasiūlytą formulotę, į kurią įtrauktas teiginys, jog klinikiniai sąveikos su antipirinu ir cimetidinu tyrimai parodė, kad reikšmingos Arimidex ir kitų vaistų sąveikos, susijusios su citochromu P450, neturėtų pasireikšti. Komitetas manė, kad, pasinaudojus turimais tyrimų rezultatais ir dabartinėmis mokslo žiniomis, galima išsamiau ir informatyviau suformuluoti informaciją apie galimą sąveiką su citochromu P450. Atsižvelgiant į tai, kad cimetidinas šiuo metu žinomas kaip silpnas bendrasis citochromu P450 inhibitorius, nuspręsta, kad svarbiau įtraukti su varfarinu susijusius duomenis. Galutinė patvirtinta šio skyriaus teksto formulotė yra tokia:

*Anastrozolis slopina citochromus P450 (CYP) 1A2, 2C8/9 ir 3A4 in vitro. Klinikiniai tyrimai su antipirinu ir varfarinu parodė, kad 1 mg anastrozolio dozė reikšmingai neslopina antipirino bei R-varfarino ir S-varfarino metabolizmo, o tai rodo, kad, vartojant Arimidex kartu su kitais vaistiniais preparatais, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos, susijusios su CYP fermentais, neturėtų pasireikšti.*

*Anastrozolio metabolizmą katalizuojantys fermentai nenustatyti. Cimetidinas – silpnas bendrasis CYP fermentų inhibitorius – neturėjo poveikio anastrozolio koncentracijai plazmoje. Stiprių CYP inhibitorių poveikis nežinomas.*

*Peržiūrėjus klinikinių tyrimų saugumo duomenų bazę kliniškai reikšmingos sąveikos gydant pacientės, taip pat vartojančias kitus dažnai skiriamus vaistinius preparatus, preparatu Arimidex įrodymų nerasta. Kliniškai reikšmingų sąveikų su bisfosfonatais nebuvo (žr. 5.1 skyrių).*

*Kartu su Arimidex negalima vartoti tamoksifeno ar vaistų, kurių sudėtyje yra estrogenų, kadangi pastarieji gali susilpninti jo farmakologinį poveikį (žr. ir 4.4 ir 5.1 skyrius).*

### **4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir laktacijos laikotarpis**

Daugelyje šalių preparato charakteristikų santraukose buvo tik anastrozolio vartojimo nėštumo ir laktacijos laikotarpiu kontraindikacija be papildomos informacijos. CHMP įvertino rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą įtraukti vaisto vartojimo nėštumo ir laktacijos laikotarpiu kontraindikaciją, bet manė, kad reikėtų informuoti apie tyrimų su žmonėmis duomenų trūkumą ir reprodukcinį toksiškumą gyvūnams. Be to, Komitetas manė, kad labiau tiktų įtraukti vartojimo kontraindikaciją žindyvėms, o ne moterims laktacijos laikotarpiu. Taip pat įtraukta dalis apie vaisingumą. Galutinė patvirtinta šio skyriaus teksto formulotė yra tokia:

#### Nėštumas

*Apie nėščiujų gydymą Arimidex duomenų nėra. Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatytas reprodukcinis toksiškumas (žr. 5.3 skyrių). Arimidex negalima vartoti nėštumo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).*

#### Žindymas

*Apie Arimidex vartojimą laktacijos laikotarpiu duomenų nėra. Arimidex negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).*

#### Vaisingumas

*Arimidex poveikis moters vaisingumui netirtas. Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatytas reprodukcinis toksiškumas (žr. 5.3 skyrių).*

#### **4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Reikšmingų šio preparato charakteristikų santraukų skyriaus skirtumų nėra. CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta šio skyriaus teksto formuluote:

*Arimidex neturi arba turi nežymų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto gauta pranešimų apie tai, kad, vartojant šį vaistą, kartais pasireiškia astenija ir mieguistumas. Jei šie simptomai nepraeina, vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai.*

#### **4.8 skyrius. Nepageidaujami poveikiai**

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė 4.8 skyriuje suderinti organų sistemos klasių terminus su MedDRA žodyno terminais, įskaitant dažnio grupes, suderinti kelis nepageidaujamų reakcijų dažnius, kurie įvairiose valstybėse narėse buvo nurodomi skirtingai, ir, remiantis ATAK tyrimo penkis metus vykdytos analizės duomenimis, atnaujinti informaciją apie tokių reiškinių, kaip Stivenso-Džonsono sindromas arba angioedema, dažnį vietoj „nežinoma“ nurodant „labai retai“. CHMP taip pat manė, kad skyriaus pradžioje, vadovaujantis Preparato charakteristikų santraukos gairėmis, reikėtų pateikti saugumo duomenų santrauką. Be to, CHMP rinkodaros teisės turėtojo paprašė įtraukti kai kurių šalių preparato charakteristikų santraukose pateiktą informaciją apie riešo kanalo sindromo pasireiškimą per klinikinius tyrimus. Kaip nepageidaujami reiškiniai į 4.8 skyrių įtraukti kaulų tankio sumažėjimas ir Henocho-Šionleino purpura.

#### **4.9 skyrius. Perdozavimas**

Daugumos šalių šio skyriaus teksto formuluotės buvo panašios. CHMP pritarė tokiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formuluotei:

*Klinikinė atsitiktinio perdozavimo patirtis yra nedidelė. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad anastrozolio ūminis toksiškumas yra mažas. Atlikti įvairių Arimidex dozių klinikiniai tyrimai: sveikiems savanoriams vyrams skirtos vienkartinės dozės iki 60 mg, progresavusiu krūties vėžiu sergančioms moterims po menopauzės – paros dozės iki 10 mg. Šios dozės buvo toleruojamos gerai. Vienkartinės Arimidex dozės, kuri sukeltų gyvybei pavojingų sutrikimų, nemustatyta. Specialaus priešnuodžio nėra, todėl perdozavus reikia gydyti simptomiškai.*

*Perdozavimo atveju būtina atsižvelgti į tai, kad galėjo būti pavartoti keli vaistai. Jei pacientė turi sąmonę, galima sukelti vėmimą. Kadangi Arimidex menkai tesijungia su baltymais, gali padėti dializė. Indikuotinos bendrosios palaikomosios priemonės – dažnas gyvybės požymių tikrinimas ir atidi pacientės stebėseną.*

#### **5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės**

CHMP pasiūlė kelis rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytos formuluotės pataisymus. Viena sakinyje, pasiūlytame remiantis SABRE tyrimu, minimas neutralus Arimidex poveikis plazmos lipidams gydant pacientus, kartu vartojantiems rizendronatą. CHMP paprašė šį teiginį išbraukti, nes jis prieštarauja hipercholesterolemijos kaip dažno nepageidaujamo reiškinio įtraukimui į 4.8 skyrių. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasiūlė įtraukti pediatriinių ginekostijos ir Mak Kuno-Olbraitio sindromo tyrimų

duomenų santrauką, kuri keliose šalyse jau buvo patvirtinta. Šiam pasiūlymui pritarta, bet, kadangi šiems duomenims įvertinti tebevykdoma procedūra pagal iš dalies pakeisto Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnį, ateityje jį gali tekti peržiūrėti. Taip pat padaryti klinikinių tyrimų aprašymo pakeitimai siekiant aiškiai ir suprantamai pateikti informaciją vaistą skiriantiems gydytojams.

### **5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės**

Šalyse pateikiamos šio skyriaus teksto formuluotės iš esmės nesiskiria. CHMP įvertino rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir paprašė peržiūrėti su vaikų populiacijos farmakokinetika susijusią formuluotę, aiškiai nurodyti tikslus tirtos populiacijos požymius ir galimą farmakokinetikos įtaką gautiems rezultatams. Kaip jau minėta, kadangi šiems pediatrišams duomenims įvertinti tebevykdoma procedūra pagal iš dalies pakeisto Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnį, ateityje šios dalies teksto formuluotę gali tekti peržiūrėti.

### **5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Daugumos Europos šalių šio skyriaus teksto formuluotė buvo vienoda. CHMP sutiko su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu ir padarė tik kelis nedidelius pakeitimus.

### **Ženklimas ir pakuotės lapelis**

Patvirtintos suderintos ženklavimo ir pakuotės lapelio versijos. Reikiami preparato charakteristikų santraukos pakeitimai taip pat padaryti pakuotės lapelyje.



## ***Pagrindas keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį***

Kadangi

- kreipimosi procedūros taikymo sritis buvo preparato charakteristikų santraukos, ženklimo ir pakuotės lapelio suderinimas;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyta preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir Komitete vykusia mokslinė diskusija;

CHMP rekomendavo pakeisti Arimidex rinkodaros teises, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede.