

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un
lietošanas instrukcijas izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra**

Zinātniskie secinājumi

Arimidex zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Arimidex (anastrozols) ir izteikti selektīvs nesteroids aromatāzes inhibitors. Sievietēm pēc menopauzes estradiols galvenokārt veidojas, androstendionam pārvēršoties par estronu aromatāzes enzīma kompleksā perifēros audos. Pēc tam estrons tiek pārvērsts par estradiolu. Pierādīts, ka pazemināts cirkulējošā estradiola līmenis asinīs labvēlīgi ietekmē krūts vēža slimnieces.

1995. gadā *Arimidex* pirmo reizi apstiprināja Apvienotajā Karalistē un savstarpējās atzīšanas procedūras ietvaros Austrijā, Vācijā, Itālijā, Portugālē un Spānijā. Visās pārējās Eiropas Savienības valstīs apstiprinājums tika piešķirts valsts procedūru ietvaros.

Tā kā saistībā ar iepriekš minēto zāļu reģistrāciju dalībvalstis bija pieņēmušas atšķirīgus lēmumus, Eiropas Komisija informēja CHMP/Eiropas Zāļu aģentūru par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, tādējādi atrisinot radušās informācijas atšķirības starp valstiski apstiprinātajiem zāļu aprakstiem un saskaņojot zāļu aprakstus starp ES dalībvalstīm.

Kvalitātes aspekti

Arimidex tablešu reģistrācijas apliecības pieteikuma kvalitātes moduļi tika saskaņoti, un paziņojums pieteikuma iesniedzējiem (NTA) tika aizstāts ar kopējo tehnisko dokumentu (CTD).

Specifikācijas

Aktīvās vielas specifikācija ir saskaņota un ietver šādus testus: apraksts, identifikācija, šķīduma dzidrums, sulfāta pelni, ūdens saturs, stiprums, līdzīgās vielas, atlikušais šķīdums, smagie metāli, īpašs virsmas laukums un mikroskopija.

Pieteikuma iesniedzējam būs jānodrošina atbilstība attiecīgajai anastrozola Eiropas Farmakopejas (*Ph. Eur.*) monogrāfijai, kas šobrīd tiek pārskatīta.

Aktīvās vielas specifikācija atbilst visām saistošajām vadlīnijām un standartiem.

Zāļu specifikācija ir saskaņota un ietver šādus testus: apraksts, vidējais svars, identitāte, sadalīšanās, saturs, satura viendabīgums, ūdens saturs, atliekvielu produkti, titāna dioksīda identifikācija un mikrobioloģiskā kvalitāte.

Zāļu specifikācija atbilst visām saistošajām vadlīnijām un standartiem.

Stabilitāte

Tika iesniegti aktīvās vielas un zāļu ražošanas partiju stabilitātes dati, kas jau apstiprināti dažās dalībvalstīs. Visos gadījumos rezultāti bija apstiprināto specifikāciju ietvaros.

Aktīvā viela ir stabila dosjē norādītajos apstākļos.

Arimidex tabletes ir ļoti stabilas apstākļos, kas ieteikti produkta aprakstā, t.i., „glabāt līdz 30 °C”.

Ražotājs

Saskaņotajā dosjē versijā ražotāju saraksts ir atjaunots un vairs neeksistējošie pētījumu centri nav norādīti.

Klīniskie aspekti

Zāļu apraksts

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Dažādās valstīs indikācijas pēc būtības bija identiskas, bet ar atšķirīgu formulējumu. Lai saskaņotu *Arimidex* zāļu aprakstus, tika apstiprinātas tālāk minētās terapeitiskās indikācijas.

- ***Hormonu receptoru pozitīva progresējoša krūts vēža ārstēšana sievietēm pēc menopauzes.***

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sākotnēji piedāvāja šādu formulējumu: *progresējoša krūts vēža ārstēšana sievietēm pēc menopauzes. Nav pierādīta efektivitāte estrogēnu receptoru negatīvām pacientēm, ja vien viņām iepriekš nav bijusi pozitīva klīniskā atbildes reakcija uz tamoksifēnu.* Tomēr CHMP uzskatīja, ka šo formulējumu var nepareizi interpretēt, kā netiešu iedarbīguma norādīšanu uz hormonu receptoru negatīvām pacientēm, kad patiesībā tas atspoguļo tikai klīnisko pētījumu iekļaušanas kritērijus. Aromatāzes inhibitori ir uzrādījuši efektivitāti estrogēnu receptoru pozitīvām pacientēm, kā arī nelielu efektivitāti hormonu receptoru negatīvām pacientēm, kā tas paredzams ar darbības mehānismu.

- ***Papildterapija hormonu receptoru pozitīva agrīna, invazīva krūts vēža ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes.***

Attiecībā uz šo indikāciju šobrīd vairumam dalībvalstu ir līdzīgs formulējums vai formulējums ar līdzvērtīgu nozīmi. Vārda *invazīvs* iekļaušana ir pamatota ar datiem no *Arimidex* un *Tamoxifen* monoterapijas un to kombinācijas (*ATAC*) salīdzinājuma pētījuma, kurā tika novērtēti 9366 pacienti no 381 pētījuma centra visā pasaulē (3125 randomizēti anastrozola 1 mg monoterapijai, 3116 randomizēti tamoksifēna 20 mg monoterapijai un 3125 randomizēti anastrozola un tamoksifēna kombinācijai). Šī pētījuma viens no galvenajiem iekļaušanas kritērijiem bija histoloģisks pierādīts operējams, *invazīvs* krūts vēzis.

Nelielam skaitam valstu indikācijai ir iekļauta atsauce uz pretējās puses krūts vēža sastopamības mazināšanu, kas balstīts uz iepriekš minētā *ATAC* pētījuma sekundārajiem paredzamajiem rezultātiem. CHMP norādīja, ka MAH neieteica šo atsauci iekļaut saskaņotās indikācijās tekstā, un piekrita tam. Atsauce uz pretējās puses krūts vēža sastopamības mazināšanu netiks pievienota pacienšu grupai, un tāpēc tā ir jānorāda tikai zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā.

- ***Papildterapija hormonu receptoru pozitīva agrīna, invazīva krūts vēža ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes, kuras no 2 līdz 3 gadu laikā ir saņēmušas tamoksifēna papildterapiju.***

19 valstīs no 29, kurās *Arimidex* ir apstiprinātas, šai indikācijai ir norādīts identisks formulējums. Pārējām 10 valstīm šobrīd nav pieņemts šīs indikācijas formulējums. Ieteikto indikāciju pamato III fāzes pētījums (Austrijas Krūts un kolorektālā vēža pētījuma grupa [*ABC SG*] 8), kuros iesaistītas sievietes pēc menopauzes, kurām ir hormonu receptoru pozitīvs agrīns krūts vēzis. Pacientēm, kuru terapija tika mainīta uz *Arimidex* pēc 2 gadu papildterapijas ar tamoksifēnu, tika uzrādīts ievērojams uzlabojums remisijas periodā salīdzinājumā ar pacientēm, kuras turpināja terapiju ar tamoksifēnu.

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

CHMP atzīmēja MAH ieteikumu 4.2. apakšpunktam. Ieteiktais ārstēšanas ilgums 5 gadi ir pamatots ar *ATAC* pētījuma rezultātiem, kurā papildterapijas ar *Arimidex* efektivitāte tika salīdzināta ar papildterapiju ar tamoksifēnu. Starp dalībvalstīm netika konstatētas ievērojamas atšķirības devu formulējumā, bet ieteikumi par zāļu lietošanu pacientēm ar nieru un aknu darbības traucējumiem nebija saskaņoti. Galējais pieņemtais formulējums par zāļu lietošanu pacientēm ar nieru un aknu darbības traucējumiem ir minēts tālāk.

Nieru darbības traucējumi

Devas maiņa nav ieteicama pacientēm ar viegliem līdz vidējiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem zāles Arimidex jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas maiņa nav ieteicama pacientēm ar vāji izteiktiem aknu darbības traucējumiem. Piesardzība jāievēro pacientiem ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

MAH iesniedza ieteikumu 4.3. apakšpunktam, kas tika pamatots ar šobrīd praktizētajām kontrindikācijām dažādās valstīs. Komiteja uzskatīja, ka lielākā daļa ieteikto kontrindikāciju nebija atbilstošas, norādot to, ka tām drīzāk trūka pamatojuma ar atbilstošajiem datiem, nevis tās bija nepilnīgas kontrindikācijas. Apzīmējumi „sievietes pirms menopauzes” un „pacienti, kuriem ir vienlaicīga terapija ar tamoksifēnu” tika dzēsti no šī apakšpunkta, un informācija tika pārcelta uz 4.4. apakšpunktu. Informācija par smagiem nieru darbības traucējumiem un vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem arī tika pārcelta uz 4.4. apakšpunktu, kā tas ir pamatots jaunākajos pētījumos — nozīmīgs pakļaušanas iedarbībai saasinājums nav paredzams nieru darbības traucējumu gadījumā, un tikai vidējs pakļaušanas iedarbībai saasinājums tika novērots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šajā apakšpunktā CHMP pieņēma tālāk minēto formulējumu.

Arimidex ir kontrindicēts:

- *grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro ar krūti;*
- *pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret anastrozolu vai jebkuru no palīgvielām, kas minētas 6.1. apakšpunktā.*

4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP atzīmēja MAH ieteikumu 4.4. apakšpunktam un akceptēja lielāko daļu informācijas. Tika ieteiktas izmaiņas brīdinājumiem par nieru un aknu darbības traucējumiem.

Anastrozola šķietamais klīrenss (CL/F) pēc iekšķīgas zāļu lietošanas nemainījās brīvprātīgajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFR < 30 ml/min) pētījumā 1033IL/0018 atbilstoši faktam, ka anastrozols galvenokārt tika izvadīts ar vielmaiņas gala produktiem. Tādēļ pēc CHMP pieprasījuma ieteiktais brīdinājums par nieru darbības traucējumiem tika mainīts, lai tajā atspoguļotu to, ka pakļaušana anastrozola iedarbībai netiek palielināta pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, bet joprojām šīm pacientēm ir jāievēro piesardzība šo zāļu lietošanā.

Pētījumā 1033IL/0014 anastrozola šķietamais klīrenss (CL/F) pēc iekšķīgas zāļu lietošanas bija aptuveni par 30% zemāks brīvprātīgajiem ar klīniski stabili aknu cirozi, lai gan anastrozola koncentrācija plazmā brīvprātīgajiem ar aknu cirozi bija koncentrācijas diapazonā, kas bija novērots citos pētījumos iesaistītajiem veselajiem pacientiem. Tādēļ CHMP secināja, ka uzmanība jāpievērš datu trūkumam attiecībā uz vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem, bet, ņemot vērā faktu, ka produkts ir potenciālas dzīvību glābjošas zāles, kontrindikācijas vietā piemērotāks būtu brīdinājums. Arimidex lietošanā pacientēm ar aknu darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība.

Vienas valsts zāļu aprakstā bija ietverts šāds brīdinājums: „pacientēm, kuras ārstētas ar Arimidex, tika novērota kopējā holesterīna līmeņa neliela paaugstināšanās. Pacientēm ar apstiprinātu koronāru sirds slimību vai riska faktoriem ir jāveic lipīdu līmeņa uzraudzība asinīs, un viņas ir jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām”. CHMP atbalstīja MAH ieteikumu neiekļaut šo brīdinājumu saskaņotajā formulējumā, tā kā publicētajos klīniskajos datos nav norādīta ievērojama kopējā holesterīna vai LDL holesterīna līmeņa paaugstināšanās vai HDL holesterīna līmeņa samazināšanās pēc Arimidex lietošanas.

Šī apakšpunkta galējais pieņemtais formulējums ir minēts tālāk:

Vispārēji

Arimidex nedrīkst lietot sievietēm pirms menopauzes. Menopauze ir jānosaka bioķīmiski (luteinizējošais hormons [LH], folikulas stimulējošais hormons [FSH] un/vai estradiola līmenis) visām pacientēm, kurām ir aizdomas par menopauzi. Nav pieejami dati, kas pamato Arimidex lietošanu ar LHRH (luteinizējošā hormona atbrīvotāj hormona) analogiem.

Ir jāizvairās no tamoksifēna vai estrogēna terapijas lietošanas vienlaikus ar Arimidex, jo terapija var mazināt tā farmakoloģisko darbību (skatīt 4.5. un .5.1. apakšpunktu).

Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu

Tā kā Arimidex pazemina cirkulējošā estrogēna līmeni, tas var izraisīt kaulu minerālā blīvuma samazināšanos, kam var sekot palielināts kaulu lūzumu risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sievietēm ar osteoporozī vai osteoporozes risku ir jāveic kaulu minerālā blīvuma atbilstoša novērtēšana ārstēšanas uzsākšanas sākumposmā un turpmākos regulāros intervālos. Pēc nepieciešamības ir jāuzsāk osteoporozes ārstēšana vai profilakse, kā arī jāveic rūpīga uzraudzība. Īpaši ārstēšanas līdzekļi, piemēram, bifosfonāti, var apturēt turpmāko kaulu minerālā blīvuma zudumu, ko izraisa Arimidex sievietēm pēc menopauzes, kā arī iespējams apsvērt šādu līdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Arimidex lietošana nav pētīta krūts vēža pacientēm ar vidējiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem. Pakļaušana anastrozola iedarbībai var palielināties pacientēm ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot Arimidex pacientēm ar vidējiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšana ir jāpamato ar konkrētās pacientes ieguvumu un riska novērtējumu.

Nieru darbības traucējumi

Arimidex lietošana nav pētīta krūts vēža pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pakļaušana anastrozola iedarbībai nepalielinās pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GRF < 30 ml/min, skatīt 5.2. apakšpunktu). Arimidex lietošanā pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Arimidex nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo šai pacientu grupai zāļu lietošanas drošība un efektivitāte nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arimidex nedrīkst lietot zēniem ar augšanas hormona deficītu papildus augšanas hormona terapijai. Centrālajā klīniskajā pētījumā tā efektivitāte netika novērota, un drošība netika noteikta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā anastrozols samazina estradiola līmeni, Arimidex nav ieteicams lietošanai meitenēm ar augšanas hormona deficītu papildus augšanas hormona terapijai. Nav pieejami ilgtermiņa dati par lietošanas drošību bērniem un pusaudžiem.

Paaugstināta jutība pret laktozi

Šo zāļu sastāvā ir laktoze. Tās nedrīkst lietot pacientes ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP atzīmēja MAH ieteikto formulējumu šī apakšpunkta saskaņošanai, kas ietvēra apstiprinājumu faktam — antipiridīna un cimetidīna klīniskie mijiedarbības pētījumi norāda, ka maz ticama ir ievērojama zāļu mijiedarbība, kuras starpnieks ir citohroms P450. Komiteja uzskatīja, ka pieejamie pētījumu rezultāti un pašreizējās zinātniskās zināšanas pieļauj detalizētāku un informatīvāku formulējumu potenciālajai citohroma P450 izraisītajai mijiedarbībai. Norādot, ka cimetidīns šobrīd ir zināms kā vājš un nespecifisks citohroma P450 inhibitors, tika uzskatīts par atbilstošāku ietvert atsauci uz esošajiem datiem par varfarīnu. Šī apakšpunkta galējais pieņemtais formulējums ir minēts tālāk:

Anastrozols kavē CYPs 1A2, 2C8/9 un 3A4 in vitro. Klīniskajos pētījumos ar antipirīnu un varfarīnu tika uzrādīts, ka anastrozola 1 mg deva nozīmīgi nekavēja antipirīna un R- un S-varfarīna vielmaiņu, norādot, ka maz ticama klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, kuras starpnieki ir CYP enzīmi, ja Arimidex tiek lietots vienlaikus ar citām zālēm.

Nav konstatēta anastrozola vielmaiņa, kuras starpnieki ir enzīmi. Vājš un nespecifisks CYP enzīmu inhibitors cimetidīns neietekmēja anastrozola koncentrāciju plazmā. Par spēcīgu CYP inhibitoru ietekmi nav zināms.

Pārskatot klīnisko pētījumu drošības datu bāzi, netika atrasti pierādījumi par klīniski nozīmīgu mijiedarbību pacientiem, kuri tika ārstēti ar Arimidex, vienlaikus lietojot arī citas bieži izrakstītas zāles. Nav konstatēta klīniski nozīmīga mijiedarbība ar bifosfonātiem (skatīt 5.1. apakšpunktu.)

Ir jāizvairās no tamoksifēna vai estrogēna terapijas lietošanas vienlaikus ar Arimidex, jo terapija var mazināt tā farmakoloģisko darbību (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Lielākajā daļā valstu zāļu aprakstos bija norādīta tikai kontrindikācija par anastrozola lietošanu grūtniecēm un zīdīšanas periodā bez jebkādas papildinformācijas. CHMP atzīmēja MAH ieteikumu kontrindicēt lietošanu grūtniecēm un zīdīšanas periodā, bet uzskatīja, ka ir jānorāda atsauce par to, ka trūkst datu par lietošanu cilvēkiem, un atsauce uz reproduktīvo toksicitāti dzīvniekiem. Turklāt Komiteja uzskatīja, ka kontrindikācija ir vairāk piemērota sievietēm, kuras baro ar krūti, nevis sievietēm zīdīšanas periodā. Tika ieviests arī apakšvirsraksts par fertilitāti. Šī apakšpunkta galējais pieņemtais formulējums ir minēts tālāk.

Grūtniecība

Nav pieejami dati par Arimidex lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Arimidex ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zīdīšanas periods

Nav pieejami dati par Arimidex lietošanu zīdīšanas laikā. Arimidex ir kontrindicēts zīdīšanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Arimidex ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Pētījumi dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šajā apakšpunktā nav novērotas būtiskas atšķirības dažādu valstu zāļu aprakstos. CHMP atzīmēja un piekrita MAH ieteikumam šim apakšpunktam.

Arimidex neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Arimidex lietošanas laikā tiek ziņots par astēniju un miegainību. Ja šādi simptomi pastāv, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

MAH ieteica 4.8. apakšpunktā saskaņot orgānu sistēmu klašu terminus ar Medikamentu regulējošo jautājumu medicīnisko vārdnīcu (MedDRA), norādot biežuma grupēšanas veidus, saskaņojot vairāku nevēlamo blakusparādību biežumu, kas dalībvalstīs atšķiras, un atjaunojot tādu blakusparādību biežumu kā Stīvensa-Džonsona sindromu un angiodēmu no „nezināms” uz „ļoti rets”, balstoties uz datiem no ATAC pētījuma 5 gadu analīzes. Tāpat CHMP uzskatīja, ka drošības profila kopsavilkums ir jāietver apakšpunkta sākumā saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām. Turklāt CHMP lūdza MAH iekļaut informāciju, kas norādīta dažu valstu zāļu aprakstos, par karpālā kanāla sindroma gadījumiem klīniskajos pētījumos. Blakusparādības kaulu blīvuma pazemināšanās un *Henoch-Schonlein* purpura tika pievienotas 4.8. apakšpunktam kā nevēlamas blakusparādības.

4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana

Šī zāļu apraksta apakšpunkta formulējums bija līdzīgs vairumā valstu. CHMP piekrita MAH ieteiktajam tālāk minētajam formulējumam.

Ir neliela klīniskā pieredze par nejaušu pārdozēšanu. Pētījumos ar dzīvniekiem anastrozols uzrādīja zemu akūto toksicitāti. Klīniskie pētījumi veikti ar dažādām Arimidex devām, ievadot 60 mg vienā reizē veselīgiem brīvprātīgajiem vīriešiem un līdz 10 mg dienā sievietēm pēc menopauzes ar progresējošu krūts vēzi. Devu panesamība bija laba. Dzīvībai bīstamus simptomus izraisīja Arimidex vienas reizes deva nav noteikta. Nav specifiska antitoda pārdozēšanas gadījumam, un ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai.

Ārstējot pārdozēšanu, ir jāņem vērā, ka var tikt lietoti vairāki medikamenti. Pacientam ar aizdomām par pārdozēšanu var tikt izraisīta vemšana. Tā kā Arimidex maz saistās ar olbaltumvielām, var būt noderīga dialīze. Ir indicēta vispārēja uzturošā aprūpe, tostarp bieža dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un rūpīga pacienta novērošana.

5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības

CHMP atzīmēja MAH ieteikto formulējumu šim apakšpunktam un ieteica dažus labojumus. Viens apgalvojums ieteikts attiecībā uz *SABRE* pētījumu, kurā minēta *Arimidex* neitrāla ietekme uz plazmas lipīdiem pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar rizedronātu. CHMP pieprasīja dzēst šo apgalvojumu, jo tas ir pretrunā ar hiperholesterinēmijas iekļaušanu 4.8. apakšpunktā kā nevēlamo blakusparādību. Tāpat MAH ieteica iekļaut pediatrijas pētījumu kopsavilkumu par ginekomastiju un Makjūna-Olbraita sindromu, kas jau ir apstiprināti vairākās valstīs. Tas tika akceptēts, bet turpmāk var būt nepieciešama tā pārskatīšana atbilstoši notiekošajai procedūrai saskaņā ar grozītās Regulas 1901/2006 45. pantu, it īpaši, lai novērtētu šos datus. Citas izmaiņas tika ieviestas klīnisko pētījumu aprakstā, kas pamato indikāciju, lai izskaidrotu un racionalizētu zāļu izrakstītajam paredzēto informāciju.

5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības

Šī apakšpunkta formulējumā netika atrastas būtiskas atšķirības starp dalībvalstīm. CHMP atzīmēja MAH ieteikumu un lūdza pārskatīt formulējumu par farmakokinētiskajiem datiem pediatrijas

populācijai, lai izskaidrotu pētītās populācijas precīzas īpašības un to potenciālo ietekmi uz iegūtajiem rezultātiem. Kā minēts iepriekš, turpmāk var būt nepieciešama formulējuma pārskatīšana atbilstoši notiekošajai procedūrai saskaņā ar grozītās Regulas 1901/2006 45. pantu, it īpaši, lai novērtētu šo pediatrisku datu kopu.

5.3. apakšpunkts. Preklīniskie dati par drošību

Šajā apakšpunktā lielākajai daļai Eiropas Savienības valstu formulējums bija identisks. *CHMP* pieņēma *MAH* ieteikumu tikai ar nelielām izmaiņām.

Marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Tika pieņemta marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņota versija. Ja zāļu aprakstā bija veiktas izmaiņas, tās tika arī atspoguļotas lietošanas instrukcijā.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Ņemot vērā to, ka:

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas Komitejā;

CHMP ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju zālēm *Arimidex*.