

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Arimidex

O Arimidex (anastrozol) é um inibidor da aromatase não-esteróide altamente selectivo. Nas mulheres pós-menopáusicas, o estradiol é produzido essencialmente a partir da conversão da androstenediona em estrona pelo complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. A estrona é subsequentemente convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol em circulação gera um efeito benéfico nas mulheres com cancro da mama.

O Arimidex começou por ser aprovado em 1995 no Reino Unido e, através de um PRM, na Alemanha, Áustria, Espanha, Itália e Portugal. Em todos os outros países da UE, a aprovação foi concedida através de procedimentos nacionais.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento acima mencionado, a Comissão Europeia notificou o CHMP/Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de consulta previsto no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

Aspectos relativos à qualidade

Os módulos de qualidade do pedido de Autorização de Introdução no Mercado de Arimidex Comprimidos foram harmonizados e actualizados do formato de Informação aos Requerentes (NTA) para o formato de Documento Técnico Comum (CTD).

Especificações

A especificação da substância activa foi harmonizada e inclui os seguintes testes: descrição, identificação, claridade da solução, cinzas sulfatadas, teor em água, dosagem, substâncias aparentadas, solvente residual, metais pesados, área de superfície específica e microscopia.

O requerente terá de garantir a conformidade com a monografia relevante da Farmacopeia Europeia do anastrozol, actualmente em revisão.

A especificação da substância activa está em conformidade com todas as directrizes e normas relevantes.

A especificação do medicamento foi harmonizada e inclui os seguintes testes: descrição, peso médio, identidade, dissolução, conteúdo, uniformidade do conteúdo, teor em água, produtos de degradação, identificação do dióxido de titânio e qualidade microbiana.

A especificação do medicamento está em conformidade com todas as directrizes e normas relevantes.

Estabilidade

Foram apresentados os dados de estabilidade relativos aos lotes à escala de produção da substância activa e do medicamento já aprovado em alguns Estados-Membros. Em todos os casos, os resultados situaram-se dentro das especificações aprovadas.

A substância activa mantém-se estável nas condições especificadas no dossiê.

Os comprimidos de Arimidex são muito estáveis nas condições recomendadas na Informação do Medicamento, ou seja, “conservar a temperatura inferior a 30 °C”.

Fabricante

A lista de fabricantes na versão harmonizada do dossier foi actualizada, não tendo incluído os locais que deixaram de produzir o medicamento.

Aspectos clínicos

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

As indicações eram essencialmente as mesmas, mas estavam formuladas de forma diferente nos diversos países. Para harmonizar os RCM para o Arimidex, foram acordadas as seguintes indicações terapêuticas:

- ***Tratamento do cancro da mama avançado positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas***

Na proposta inicial, o titular da AIM sugeriu a seguinte redacção: *Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. A eficácia não foi demonstrada em doentes negativas ao receptor do estrogénio, excepto no caso de terem apresentado uma resposta clínica positiva prévia ao tamoxifeno.* Contudo, o CHMP considerou que este facto poderia ser mal interpretado, dado que implicava um efeito nas doentes negativas ao receptor hormonal quando, na realidade, reflectia apenas os critérios de inclusão dos estudos clínicos. Os inibidores da aromatase demonstraram eficácia nas doentes positivas ao receptor do estrogénio e demonstraram eficácia reduzida nas doentes negativas ao receptor hormonal, tal como poderia ser previsto com base no mecanismo de acção.

- ***Tratamento adjuvante do cancro da mama invasivo precoce positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas***

Actualmente, a maioria dos Estados-Membros apresenta a mesma redacção ou uma redacção dentro do mesmo significado relativamente a esta indicação. A inclusão do termo “*invasivo*” é fundamentada por dados do estudo sobre o Arimidex, Tamoxifeno, Isoladamente ou em Associação (ATAC), no qual foram avaliadas 9366 doentes de 381 centros no mundo inteiro (3125 atribuídas aleatoriamente ao anastrozol 1 mg isoladamente, 3116 atribuídas aleatoriamente ao tamoxifeno 20 mg isoladamente e 3125 atribuídas aleatoriamente ao anastrozol mais tamoxifeno). Um dos principais critérios de inclusão para este estudo foi cancro da mama *invasivo* operável histologicamente comprovado. Num número reduzido de países, a indicação inclui referências à redução da incidência de cancro da mama contralateral, com base num parâmetro de avaliação final secundário do estudo ATAC, previamente referido. O CHMP tomou conhecimento de que o titular da AIM não sugeriu a sua inclusão enquanto parte da indicação harmonizada e concordou com este dado. Uma referência à redução da incidência de cancro da mama contralateral não aumentaria a população de doentes e, por conseguinte, só deveria ser incluída na secção 5.1 do RCM.

- ***Tratamento adjuvante do cancro da mama invasivo precoce positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas que receberam 2 a 3 anos de tamoxifeno adjuvante***

Relativamente a esta indicação, existe uma redacção idêntica em 19 dos 29 países onde o Arimidex foi aprovado. Os restantes 10 países não têm, actualmente, qualquer texto nesse sentido. A indicação

proposta é fundamentada por um ensaio de fase III (Grupo do estudo austríaco sobre o cancro da mama e o cancro colo-rectal - *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG]* 8) realizado em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama precoce positivo ao receptor hormonal. As doentes que mudaram para o Arimidex ao fim de 2 anos de tratamento adjuvante com tamoxifeno apresentaram uma melhoria significativa da sobrevida sem doença, em comparação com as doentes mantidas no tamoxifeno.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para esta secção. A duração de tratamento recomendada de 5 anos é justificada pelos resultados do estudo ATAC, no qual se comparou a eficácia do tratamento adjuvante com o Arimidex com o tratamento adjuvante com tamoxifeno. A redacção da posologia não diferia de forma significativa nos diversos Estados-Membros mas as recomendações sobre a utilização na insuficiência renal e hepática não se encontravam harmonizadas. A redacção final adoptada sobre a utilização na insuficiência renal e hepática passa a ser a seguinte:

Insuficiência renal

Não se recomenda qualquer alteração da dose nas doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Nas doentes com insuficiência renal grave, a administração do Arimidex deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática

Não se recomenda qualquer alteração da dose em doentes com doença hepática ligeira. É aconselhada precaução nas doentes com insuficiência hepática moderada a grave (ver secção 4.4).

Secção 4.3 Contra-indicações

O titular da AIM apresentou uma proposta para a secção 4.3 baseada nas contra-indicações actualmente existentes nos diferentes países. O Comité considerou que a maioria das contra-indicações propostas não era adequada, dado que reflectiam mais a ausência de dados relevantes do que contra-indicações absolutas. “Mulheres pré-menopáusicas” e “doentes com terapêutica concomitante com tamoxifeno” foram eliminados desta secção e as informações foram movidas para a secção 4.4. As informações sobre a insuficiência renal grave e insuficiência hepática moderada ou grave foram igualmente movidas para a secção 4.4 dado que, com base nos estudos mais recentes, não se prevê um aumento significativo da exposição com a insuficiência renal, só se tendo observado um aumento reduzido da exposição nas doentes com insuficiência hepática. O CHMP adoptou a seguinte redacção para esta secção:

O Arimidex está contra-indicado em:

- *Mulheres grávidas ou em período de aleitamento.*
- *Doentes com hipersensibilidade conhecida ao anastrozol ou a qualquer um dos excipientes, tal como referido na secção 6.1.*

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para a secção 4.4 e concordou com a maioria do conteúdo. Foram sugeridas advertências revistas sobre a insuficiência renal e hepática.

Após a administração oral, a depuração aparente (CL/F) do anastrozol não sofreu qualquer alteração em voluntárias com insuficiência renal grave (GFR <30 ml/min) no estudo 1033IL/0018, consistente com o facto de o anastrozol ser eliminado essencialmente por via metabólica. Por conseguinte, na sequência do pedido da CHMP, a advertência proposta sobre a insuficiência renal foi revista de modo

a reflectir o facto de a exposição ao anastrozol não aumentar nas doentes com insuficiência renal grave mas, ainda assim, a administração nessas doentes deve ser efectuada com precaução.

No estudo 1033IL/0014, após a administração oral, a depuração aparente (CL/F) do anastrozol foi cerca de 30 % mais baixa em voluntárias com cirrose hepática estável, apesar de as concentrações plasmáticas do anastrozol nas voluntárias com cirrose hepática se situarem dentro do intervalo de concentrações observado em participantes normais noutros ensaios. Por conseguinte, o CHMP concluiu que deveria ser realçada a falta de dados na insuficiência hepática moderada a grave mas que, considerando o facto de o medicamento constituir um tratamento que potencialmente pode salvar vidas, seria mais aconselhável uma advertência do que uma contra-indicação. A administração do Arimidex a doentes com insuficiência hepática deve ser efectuada com precaução.

Num país, o RCM incluía a advertência “*observaram-se ligeiros aumentos do colesterol total em doentes tratadas com o Arimidex. As mulheres com doença coronária confirmada ou factores de risco devem ser sujeitas a monitorização dos lípidos e devem ser tratadas de acordo com as normas orientadoras em vigor*”. O CHMP apoiou a proposta do titular da AIM de não incluir esta advertência na redacção harmonizada, na medida em que os estudos clínicos publicados não indicam um aumento significativo do colesterol total ou colesterol LDL, nem uma diminuição do colesterol HDL após a utilização do Arimidex.

A redacção final adoptada para esta secção foi a seguinte:

Generalidades

O Arimidex não deve ser utilizado em mulheres pré-menopáusicas. A menopausa deve ser definida por meios bioquímicos (níveis da hormona luteinizante [LH], hormona folículo-estimulante [FSH] e/ou estradiol) em qualquer doente relativamente à qual existam dúvidas quanto ao facto de se encontrar na menopausa. Não existem dados que fundamentem a utilização do Arimidex com análogos da LHRH.

Deve ser evitada a administração concomitante de terapêuticas contendo tamoxifeno ou estrogénio com o Arimidex, dado que essa associação pode diminuir a sua acção farmacológica (ver secção 4.5 e 5.1).

Efeito na densidade mineral óssea

Na medida em que diminui os níveis de estrogénio em circulação, o Arimidex pode causar uma redução da densidade mineral óssea, com um conseqüente aumento possível do risco de fractura (ver secção 4.8).

As mulheres com osteoporose ou risco de osteoporose devem avaliar formalmente a densidade mineral óssea no início do tratamento e, posteriormente, a intervalos regulares. O tratamento ou a profilaxia da osteoporose deve ser iniciado conforme adequado e cuidadosamente monitorizado. A utilização de tratamentos específicos como, por exemplo, bisfosfonatos, pode parar a perda mineral óssea adicional causada pelo Arimidex nas mulheres pós-menopáusicas e, como tal, pode ser ponderada (ver secção 4.8).

Insuficiência hepática

O Arimidex não foi estudado em doentes com cancro da mama e insuficiência hepática moderada ou grave. A exposição ao anastrozol pode aumentar nas doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2); a administração do Arimidex em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2). O tratamento deve basear-se numa avaliação benefício-risco relativa a cada doente.

Insuficiência renal

O Arimidex não foi estudado em doentes com cancro da mama e insuficiência renal grave. A exposição ao anastrozol não aumenta nas doentes com insuficiência renal grave (GRF <30 ml/min, ver secção 5.2); nas doentes com insuficiência renal grave, a administração do Arimidex deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2).

População pediátrica

O Arimidex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes, dado que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

O Arimidex não deve ser utilizado em rapazes com deficiência de hormona de crescimento, como adjuvante do tratamento com a hormona de crescimento. No ensaio clínico referencial, a eficácia não foi demonstrada e a segurança não foi estabelecida (ver secção 5.1). Na medida em que o anastrozol reduz os níveis de estradiol, o Arimidex não deve ser utilizado em raparigas com deficiência de hormona de crescimento, como adjuvante do tratamento com a hormona de crescimento. Não estão disponíveis dados sobre a segurança a longo prazo em crianças e adolescentes.

Hipersensibilidade à lactose

Este medicamento contém lactose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP tomou conhecimento da redacção proposta pelo titular da AIM para a harmonização desta secção, que incluía uma declaração sobre o facto de os estudos de interacção clínica da antipiridina e da cimetidina apontarem para a improbabilidade de interações medicamentosas significativas mediadas pelo citocromo P450. O Comité considerou que os resultados disponíveis do estudo e os conhecimentos científicos actuais permitem uma redacção mais detalhada e informativa sobre o potencial para interações do citocromo P450. Dado que, actualmente, se sabe que a cimetidina é um inibidor fraco e não-específico do citocromo P450, foi considerado mais relevante incluir uma referência a dados existentes sobre a varfarina. A redacção final adoptada para esta secção foi a seguinte:

O anastrozol inibe as CYP 1A2, 2C8/9 e 3A4 in vitro. Os estudos clínicos com antipirina e varfarina revelaram que, numa dose de 1 mg, o anastrozol não inibiu significativamente o metabolismo da antipirina e varfarina R e S, o que indica ser improvável que a administração concomitante do Arimidex com outros medicamentos resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelas enzimas CYP.

Não foram identificadas as enzimas que medeiam o metabolismo do anastrozol. A cimetidina, um inibidor fraco e não-específico das enzimas CYP, não afectou as concentrações plasmáticas do anastrozol. Desconhece-se o efeito dos inibidores potentes das CYP.

Uma revisão da base de dados de segurança do ensaio clínico não revelou evidência de interacção clinicamente significativa nos doentes tratados com o Arimidex que também receberam outros medicamentos habitualmente prescritos. Não ocorreram interações clinicamente significativas com os bisfosfonatos (ver secção 5.1).

Deve ser evitada a administração concomitante de terapêuticas contendo tamoxifeno ou estrogénio com o Arimidex, dado que essa associação pode diminuir a sua acção farmacológica (ver secção 4.4 e 5.1).

Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Na maioria dos países, os RCM continham apenas uma contra-indicação para a utilização do anastrozol na gravidez e aleitamento, sem informações adicionais. O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM no sentido de contra-indicar a utilização na gravidez e aleitamento, mas considerou que devia ser feita referência à falta de dados nos seres humanos e que deveria ser incluída uma referência à toxicidade reprodutiva nos animais. Além disso, o Comité considerou que a contra-indicação seria mais adequada para mulheres a amamentar do que para mulheres em lactação. Foi também introduzido um subtítulo sobre a fertilidade. A redacção final acordada para esta secção foi a seguinte:

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do Arimidex em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O Arimidex está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a utilização do Arimidex durante a lactação. O Arimidex está contra-indicado durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos do Arimidex na fertilidade dos seres humanos. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existiam diferenças significativas entre os RCM dos diferentes países no que respeita a esta secção. O CHMP tomou conhecimento e concordou com a proposta do titular da AIM para esta secção:

Os efeitos do Arimidex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, foi notificada a ocorrência de astenia e sonolência com a utilização do Arimidex, devendo ser tomadas precauções ao conduzir ou utilizar máquinas enquanto esses sintomas persistirem.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Na secção 4.8, o titular da AIM propôs alinhar os termos das classes de sistemas de órgãos com o dicionário da base de dados MedDRA, incluindo os agrupamentos de frequência, harmonizar diversas frequências de reacções adversas que variavam entre os Estados-Membros e actualizar a frequência de eventos como a síndrome de Stevens-Johnson e o angioedema de “desconhecido” para “muito raros”, com base nos dados da análise a 5 anos do estudo ATAC. O CHMP considerou também que, de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, era necessário incluir um resumo do perfil de segurança no início da secção. O CHMP solicitou ainda ao titular da AIM a inclusão da informação incluída no RCM de alguns países sobre a ocorrência da síndrome do túnel cárpico em ensaios clínicos. A diminuição da densidade óssea e a púrpura de Henoch-Schönlein foram adicionadas à secção 4.8 enquanto acontecimentos adversos.

Secção 4.9 Sobredosagem

A redacção desta secção do RCM era semelhante na maioria dos países. O CHMP concordou com a redacção seguinte proposta pelo titular da AIM:

A experiência clínica de sobredosagem accidental é limitada. Em estudos com animais, o anastrozol exibiu uma toxicidade aguda reduzida. Foram realizados ensaios clínicos com diversas dosagens do Arimidex, até 60 mg numa dose única administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino e até 10 mg por dia administrados a mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado. Estas dosagens foram bem toleradas. Não foi determinada a dose única do Arimidex que resulta em sintomas potencialmente fatais. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem e o tratamento deve ser sintomático.

No tratamento de uma sobredosagem, deve ser ponderada a possibilidade de terem sido tomados vários agentes. Se o doente se encontrar alerta, o vômito pode ser induzido. A diálise pode ser útil porque o Arimidex não se liga em concentrações elevadas às proteínas. São indicados cuidados de suporte gerais, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais e observação atenta do doente.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP tomou conhecimento da redacção sugerida pelo titular da AIM para esta secção e propôs algumas revisões. Uma declaração proposta relativamente ao estudo SABRE mencionava um efeito neutro do Arimidex nos lípidos plasmáticos em doentes tratadas concomitantemente com o risedronato. O CHMP solicitou a eliminação desta declaração, dado que era contraditória com a inclusão da hipercolesterolemia enquanto acontecimento adverso frequente na secção 4.8. O titular da AIM propôs também incluir um resumo dos estudos pediátricos sobre a ginecomastia e a síndrome de McCune-Albright, que já fora aprovado numa série de países. Tal foi aceite, mas é possível que tenha de ser revisto no futuro em consequência de um procedimento em curso nos termos do artigo 45.º do Regulamento 1901/2006, com a última redacção que lhe foi dada, precisamente para avaliação destes dados. Foram introduzidas outras alterações na descrição dos ensaios clínicos que fundamentam a indicação no sentido de esclarecer e simplificar as informações para o prescriptor.

Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A redacção desta secção não diferia de forma significativa entre países. O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e solicitou uma revisão da redacção relativamente à farmacocinética na população pediátrica, no sentido de clarificar as características exactas da população estudada e o potencial impacto nos resultados obtidos. Conforme referido acima, é possível que a redacção deste parágrafo tenha de ser revista no futuro em consequência de um procedimento em curso nos termos do artigo 45.º do Regulamento 1901/2006, com a última redacção que lhe foi dada, para avaliação específica deste conjunto de dados pediátricos.

Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A maioria dos países europeus incluía uma redacção idêntica nesta secção. O CHMP adoptou a proposta do titular da AIM apenas com algumas alterações menores.

Rotulagem e Folheto Informativo

Foram adoptadas versões harmonizadas da Rotulagem e do Folheto Informativo. Quando relevantes, as alterações do RCM reflectiram-se também no Folheto Informativo.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Arimidex.