

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Arimidex

Arimidex (anastrozol) este un inhibitor nesteroidian înalt selectiv de aromatază. La femeile aflate în postmenopauză, estradiolul este produs, în primul rând, în urma conversiei androstenedionei în estronă prin complexul enzimatic al aromatazei în țesuturile periferice. Estrona este ulterior convertită în estradiol. S-a demonstrat că reducerea nivelurilor circulante de estradiol produce un efect benefic la femeile cu cancer de sân.

Arimidex a fost aprobat pentru prima dată în 1995 în Regatul Unit și, prin intermediul unei proceduri PRR, în Austria, Germania, Italia, Portugalia și Spania. În toate celelalte țări ale UE, aprobarea a fost acordată prin intermediul procedurilor naționale.

Ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului menționat mai sus, Comisia Europeană a notificat CHMP/Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național și pentru armonizarea, astfel, a RCP-urilor divergente de pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Aspecte de calitate

Modulele de calitate ale cererii de autorizare de punere pe piață pentru Arimidex comprimate au fost armonizate și actualizate din formatul prevăzut de Notificarea către solicitant (NS) în formatul Documentului tehnic comun (DTC).

Specificatii

Specificația substanței active a fost armonizată și cuprinde următoarele teste: descriere, identificare, claritatea soluției, cenușă sulfată, conținut de apă, concentrație, substanțe înrudite, solvent rezidual, metale grele, suprafață specifică și microscopie.

Solicitantul va trebui să asigure conformitatea cu monografia din Farmacopeea europeană pentru anastrozol, care este în prezent în curs de revizuire.

Specificația substanței active este conformă cu toate orientările și standardele relevante.

Specificația produsului medicamentos a fost armonizată și cuprinde următoarele teste: descriere, greutate medie, identitate, dizolvare, conținut, uniformitatea conținutului, conținut de apă, produși de degradare, identificarea dioxidului de titan și calitate microbiană.

Specificația produsului medicamentos este conformă cu toate orientările și standardele relevante.

Stabilitate

Au fost prezentate date de stabilitate din loturi de substanță activă și de produs medicamentos la scară de producție care erau deja aprobate în unele state membre. În toate cazurile, rezultatele s-au încadrat în specificațiile aprobate.

Substanța activă este stabilă în condițiile menționate în dosar.

Comprimatele de Arimidex sunt foarte stabile în condițiile recomandate în informațiile despre produs, respectiv, „a se păstra la temperaturi sub 30°C”.

Fabricant

Lista fabricanților din versiunea armonizată a dosarului a fost actualizată, nefiind incluse unitățile care nu mai sunt în uz.

Aspecte clinice

Rezumatul caracteristicilor produsului

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

Indicațiile erau, în esență, aceleași, dar formulate diferit de la o țară la alta. În vederea armonizării RCP-urilor pentru Arimidex, au fost convenite următoarele indicații terapeutice:

- ***Tratamentul cancerului de sân avansat cu receptori hormonali pozitivi la femeile aflate în postmenopauză.***

În propunerea sa inițială, DAPP a sugerat următoarea formulare: *Tratamentul cancerului de sân avansat la femeile aflate în postmenopauză. Eficacitatea nu a fost demonstrată la pacientele cu receptori de estrogeni negativi, cu excepția cazului în care au avut un răspuns clinic pozitiv prealabil la tamoxifen.* CHMP a considerat însă că aceasta ar putea fi interpretată greșit ca presupunând un efect la pacientele cu receptori hormonali negativi, când, de fapt, reflectă doar criteriile de includere ale studiilor clinice. Inhibitorii de aromatază au dovedit eficacitate la pacientele cu receptori de estrogen pozitivi și s-a demonstrat că prezintă o eficacitate redusă la pacientele cu receptori hormonali negativi, ceea ce s-ar putea anticipa pe baza mecanismului de acțiune.

- ***Tratamentul adjuvant al cancerului de sân invaziv incipient cu receptori hormonali pozitivi la femeile aflate în postmenopauză.***

Cele mai multe state membre au în prezent aceeași formulare sau o formulare cu același sens în ceea ce privește această indicație. Includerea termenului „invaziv” este justificată de date din studiul cu Arimidex, Tamoxifen, în monoterapie sau în combinație (ATAC), în care au fost evaluate 9366 de paciente din 381 de centre din întreaga lume (3125 randomizate pentru anastrozol 1 mg în monoterapie, 3116 randomizate pentru tamoxifen 20 mg în monoterapie și 3125 randomizate pentru anastrozol plus tamoxifen). Unul dintre principalele criterii de includere pentru acest studiu a fost cancerul de sân *invaziv* operabil dovedit histologic. Într-un mic număr de țări, indicația include o referire la reducerea incidenței cancerului de sân contralateral, pe baza unui criteriu secundar de evaluare din studiul ATAC menționat anterior. CHMP a observat că DAPP nu sugerează includerea acestei referiri în indicația armonizată și a fost de acord cu acest lucru. O referire la reducerea incidenței cancerului de sân contralateral nu ar mări populația de pacienți și, prin urmare, ar trebui inclusă doar la secțiunea 5.1 din RCP.

- ***Tratamentul adjuvant al cancerului de sân invaziv incipient cu receptori hormonali pozitivi la femeile aflate în postmenopauză care au urmat tratament adjuvant cu tamoxifen timp de 2 până la 3 ani.***

O formulare identică pentru această indicație există în 19 din cele 29 de țări în care este aprobat Arimidex. Celelalte 10 țări nu au în prezent o formulare în acest sens. Indicația propusă este confirmată de un studiu de fază III (Grupul austriac de studiu al cancerului mamar și colorectal [ABCSG] 8) desfășurat la femei aflate în postmenopauză cu cancer de sân incipient cu receptori hormonali pozitivi. Pacientele care au trecut la tratamentul cu Arimidex după 2 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen au înregistrat o ameliorare semnificativă a supraviețuirii fără boală în comparație cu pacientele care au rămas la tratamentul cu tamoxifen.

Secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare

CHMP a luat notă de propunerea DAPP pentru secțiunea 4.2. O durată de tratament recomandată de 5 ani este justificată de rezultatele studiului ATAC, în care eficacitatea tratamentului adjuvant cu Arimidex a fost comparată cu cea a tratamentului adjuvant cu tamoxifen. Formularea referitoare la doze nu diferea semnificativ între statele membre, dar recomandările privind utilizarea în insuficiența renală și hepatică nu erau armonizate. Formularea finală adoptată referitoare la utilizarea în insuficiența renală și hepatică este următoarea:

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, administrarea Arimidex trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu boală hepatică ușoară. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

Secțiunea 4.3 Contraindicații

DAPP a prezentat o propunere pentru secțiunea 4.3 care se baza pe contraindicațiile existente la momentul respectiv în diferitele țări. Comitetul a considerat că majoritatea contraindicațiilor propuse nu erau adecvate ca atare, având în vedere că reflectau lipsa de date relevante și nu contraindicații absolute. Expresiile „femei aflate înainte de menopauză” și „pacienți aflați în terapie concomitentă cu tamoxifen” au fost șterse din această secțiune, informațiile fiind mutate la secțiunea 4.4. Informațiile privind insuficiența renală severă și insuficiența hepatică moderată sau severă au fost, de asemenea, mutate la secțiunea 4.4, întrucât, pe baza ultimelor studii, nu se preconizează o creștere semnificativă a expunerii în cazul insuficienței renale și s-a observat doar o creștere modestă a expunerii la pacienții cu insuficiență hepatică. CHMP a adoptat următoarea formulare pentru această secțiune:

Arimidex este contraindicat la:

- *femeile gravide sau care alăptează.*
- *pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la anastrozol sau la oricare dintre excipienții menționați la secțiunea 6.1.*

Secțiunea 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

CHMP a luat notă de propunerea DAPP pentru secțiunea 4.4 și a fost de acord cu cea mai mare parte a conținutului. Au fost sugerate atenționări revizuite în ceea ce privește insuficiența renală și hepatică.

Clearance-ul aparent (CL/F) al anastrozolului în urma administrării orale nu s-a modificat la voluntarii cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) în cadrul studiului 1033IL/0018, ceea ce corespunde faptului că anastrozol se elimină, în primul rând, prin metabolizare. Prin urmare, atenționarea propusă cu privire la insuficiența renală a fost revizuită la cererea CHMP pentru a reflecta faptul că expunerea la anastrozol nu este crescută la pacienții cu insuficiență renală severă, dar administrarea la acești pacienți trebuie în continuare efectuată cu prudență.

În studiul 1033IL/0014, clearance-ul aparent (CL/F) al anastrozolului în urma administrării orale a fost cu aproximativ 30% mai scăzut la voluntarii cu ciroză hepatică stabilă, deși concentrațiile plasmatice ale anastrozolului la voluntarii cu ciroză hepatică se situau în intervalul concentrațiilor observate la subiecți normali în alte studii. Prin urmare, CHMP a concluzionat că trebuie să se evidențieze lipsa datelor în insuficiența hepatică moderată până la severă, dar că, având în vedere că produsul este un tratament care ar putea salva vieți, se impune mai degrabă o atenționare și nu o contraindicație. Administrarea Arimidex la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată cu prudență.

Într-una din țări, RCP-ul conținea atenționarea „*ușoare creșteri ale colesterolului total au fost observate la pacienții tratați cu Arimidex. Pacienții care prezintă boală coronariană confirmată sau factori de risc trebuie supuși monitorizării lipidelor și trebuie tratați în conformitate cu ghidurile în vigoare.*” CHMP a sprijinit propunerea DAPP de a nu include această atenționare în formularea armonizată, întrucât studiile clinice publicate nu indică o creștere semnificativă a colesterolului total sau LDL-C sau o scădere a HDL-C în urma utilizării Arimidex.

Formularea finală adoptată pentru această secțiune este următoarea:

Aspecte generale

Arimidex nu trebuie utilizat la femei aflate înainte de menopauză. Menopauza trebuie definită biochimic (niveluri de hormon luteinizant [LH], hormon de stimulare foliculară [FSH] și/sau estradiol) la orice pacientă la care există incertitudini legate de statusul menopauzei. Nu există date care să justifice utilizarea Arimidex cu analogi ai LHRH.

Administrarea concomitentă de tamoxifen sau terapii care conțin estrogeni cu Arimidex trebuie evitată întrucât aceasta poate diminua acțiunea sa farmacologică (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Efect asupra densității minerale osoase

Întrucât Arimidex scade nivelurile circulante de estrogen, poate cauza o reducere a densității minerale osoase, determinând o posibilă creștere a riscului de fracturi (vezi pct. 4.8).

La femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză, densitatea minerală osoasă trebuie evaluată oficial la începutul tratamentului și la intervale regulate în perioada următoare. Tratamentul sau profilaxia osteoporozei trebuie inițiat(ă) după caz și monitorizat(ă) cu atenție. Utilizarea tratamentelor specifice, de exemplu, bifosfonați, poate opri pierderea suplimentară a masei minerale osoase cauzată de Arimidex la femeile aflate în postmenopauză și ar putea fi avută în vedere (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Arimidex nu a fost investigat la pacienții cu cancer de sân cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Expunerea la anastrozol poate fi crescută la subiecții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2); administrarea Arimidex la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.2). Tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluarea a raportului risc/beneficiu pentru fiecare pacient în parte.

Insuficiență renală

Arimidex nu a fost investigat la pacienții cu cancer de sân cu insuficiență renală severă. Expunerea la anastrozol nu este crescută la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min, vezi pct. 5.2); la pacienții cu insuficiență renală severă, administrarea Arimidex trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Arimidex la copii și adolescenți, întrucât siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1).

Arimidex nu trebuie utilizat la băieți cu deficiență de hormoni de creștere în asociere cu tratamentul cu hormoni de creștere. În studiul clinic pivot, nu a fost demonstrată eficacitatea și nu a fost stabilită siguranța (vezi pct. 5.1). Întrucât anastrozolu reduce nivelurile de estradiol, Arimidex nu se utilizează la fete cu deficiență de hormoni de creștere în asociere cu tratamentul cu hormoni de creștere. Nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți.

Hipersensibilitate la lactoză

Acest produs conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență a lactazei Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Secțiunea 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

CHMP a luat notă de formularea propusă de DAPP pentru armonizarea acestei secțiuni, care includea o afirmație potrivit căreia studiile clinice de interacțiune cu antipiridină și cimetidină indică faptul că sunt improbabile interacțiuni semnificative între medicamente mediate de citocromul P450. Comitetul a considerat că rezultatele studiilor disponibile și cunoștințele științifice actuale permit o formulare mai detaliată și mai bogată în informații referitoare la potențialul de interacțiuni cu citocromul P450. Având în vedere că se știe în prezent că cimetidina este un inhibitor slab și nespecific al citocromului P450, s-a considerat că este mai relevantă includerea trimerii la datele existente despre warfarină. Formularea finală adoptată pentru această secțiune este următoarea:

Anastrozolul inhibă enzimele CYP 1A2, 2C8/9 și 3A4 in vitro. Studiile clinice cu antipirină și warfarină au demonstrat că anastrozol la o doză de 1 mg nu inhibă semnificativ metabolismul antipirinei și al R- și S-warfarinei, ceea ce indică faptul că este improbabil ca administrarea concomitentă a Arimidex cu alte medicamente să ducă la interacțiuni clinic semnificative cu medicamente mediate de enzime CYP.

Enzimele care mediază metabolismul anastrozolului nu au fost identificate. Cimetidina, un inhibitor slab și nespecific al enzimelor CYP, nu a afectat concentrațiile plasmatice ale anastrozolului. Efectul inhibitorilor CYP puternici nu este cunoscut.

O trecere în revistă a bazei de date de siguranță privind studiile clinice nu a relevat dovezi ale unor interacțiuni clinic semnificative la pacienții tratați cu Arimidex care au primit, de asemenea, alte medicamente prescrise în mod frecvent. Nu au existat interacțiuni clinic semnificative cu bifosfonați (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de tamoxifen sau terapii care conțin estrogeni cu Arimidex trebuie evitată întrucât aceasta poate diminua acțiunea sa farmacologică (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Secțiunea 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În majoritatea țărilor, RCP-urile conțineau doar o contraindicație pentru utilizarea anastrozolului în timpul sarcinii și alăptării, fără informații suplimentare. CHMP a luat notă de propunerea DAPP de a contraindica utilizarea în timpul sarcinii și alăptării, dar a considerat că trebuie să se facă referire la lipsa datelor la om și că trebuie inclusă o referire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. În plus, comitetul a considerat că această contraindicație ar fi mai potrivită pentru femeile care alăptează decât pentru femeile aflate în perioada de lactație. A fost introdus, de asemenea, un subtitlu privind fertilitatea. Formularea finală acceptată pentru această secțiune este următoarea:

Sarcina

Nu există date privind utilizarea Arimidex la femeile gravide. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Arimidex este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea Arimidex în timpul alăptării. Arimidex este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Efectele Arimidex asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Secțiunea 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pentru această secțiune nu existau diferențe semnificative între RCP-urile diferitelor țări. CHMP a reținut și acceptat propunerea DAPP pentru această secțiune:

Arimidex nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, s-au raportat astenie și somnolență la utilizarea Arimidex și trebuie dat dovadă de prudență atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje în timp ce astfel de simptome persistă.

Secțiunea 4.8 Reacții adverse

La secțiunea 4.8, DAPP a propus alinierea termenilor claselor de aparate, sisteme și organe la dicționarul MedDRA, incluzând grupările frecvențelor, armonizarea mai multor frecvențe de reacții adverse care variaua între statele membre și actualizarea frecvenței unor reacții precum sindromul Stevens-Johnson și angioedem de la „cu frecvență necunoscută” la „foarte rare”, pe baza datelor din analiza cu durata de 5 ani a studiului ATAC. CHMP a considerat, de asemenea, că trebuie inclus un rezumat al profilului de siguranță la începutul secțiunii în conformitate cu ghidul privind RCP-ul. De asemenea, CHMP a solicitat ca DAPP să includă informații prezente în RCP-ul anumitor țări privind apariția sindromului de tunel carpian în studiile clinice. Scăderea densității osoase și purpura Henoch-Schönlein au fost adăugate la secțiunea 4.8 ca reacții adverse.

Secțiunea 4.9 Supradozaj

Formularea pentru această secțiune din RCP era similară în majoritatea țărilor. CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP:

Există o experiență clinică limitată legată de supradozajul accidental. În studiile pe animale, anastrozolul a demonstrat o toxicitate acută scăzută. Au fost desfășurate studii clinice cu diferite doze de Arimidex, până la 60 mg sub formă de doză unică administrată unor voluntari sănătoși de sex masculin și până la 10 mg zilnic administrate femeilor aflate în postmenopauză cu cancer de sân avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu a fost determinată o doză unică de Arimidex care să cauzeze simptome cu potențial letal. Nu există antidot specific la supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În abordarea terapeutică a unui supradozaj, trebuie acordată atenție posibilității de a se fi administrat mai mulți agenți. Pot fi induse vărsături dacă pacientul este conștient. Dializa poate fi utilă deoarece Arimidex nu se leagă de proteine într-un grad ridicat. Este indicată asistența de susținere generală, incluzând monitorizarea frecventă a parametrilor vitali și supravegherea atentă a pacientului.

Secțiunea 5.1 Proprietăți farmacodinamice

CHMP a luat notă de formularea sugerată de DAPP pentru această secțiune și a propus câteva revizui. O afirmație propusă în legătură cu studiul SABRE menționa efectul neutru al Arimidex asupra lipidelor plasmatică la pacienții tratați concomitent cu risendronat. CHMP a solicitat ștergerea acestei afirmații, deoarece este în contradicție cu includerea hipercolesterolemiei ca reacție adversă frecventă la secțiunea 4.8. DAPP a propus, de asemenea, includerea unui rezumat al studiilor la copii și adolescenți privind ginecomastia și sindromul McCune-Albright, care fusese deja aprobat în mai multe țări. Acesta a fost acceptat, dar poate necesita revizuire în viitor ca o consecință a unei proceduri continue în temeiul articolului 45 din Regulamentul 1901/2006, astfel cum a fost modificat, inițiate special pentru evaluarea acestor date. Au fost introduse și alte modificări în descrierea studiilor clinice care confirmă indicația pentru a clarifica și simplifica informațiile pentru medicul care prescrie medicamentul.

Secțiunea 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Formulara pentru această secțiune nu diferea semnificativ de la o țară la alta. CHMP a luat notă de propunerea DAPP și a solicitat o revizuire a formulării privind farmacocinetica la copii și adolescenți, pentru clarificarea caracteristicilor exacte ale populației studiate și a potențialului impact asupra rezultatelor obținute. După cum s-a menționat mai sus, formulara acestui alineat poate necesita revizuire în viitor ca o consecință a unei proceduri continue în temeiul articolului 45 din Regulamentul 1901/2006, astfel cum a fost modificat, inițiate special pentru evaluarea acestui set de date pediatrice.

Secțiunea 5.3 Date preclinice de siguranță

Majoritatea țărilor europene aveau o formulare identică în această secțiune. CHMP a adoptat propunerea DAPP cu unele modificări minore.

Etichetarea și prospectul

Au fost adoptate versiuni armonizate ale etichetării și prospectului. De asemenea, modificările RCP-ului s-au reflectat, în cazul în care s-au dovedit relevante, în prospect.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- obiectul procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Arimidex.