

Bilaga II

**Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skälen till
ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Arimidex

Arimidex (anastrozol) är en mycket selektiv icke-steroid aromatashämmare. Hos kvinnor som genomgått klimakteriet produceras östradiol främst genom omvandling av androstenedion till östron med hjälp av aromatasenzymkomplexet i perifera vävnader. Östron omvandlas därefter till östradiol. En sänkning av nivåerna av cirkulerande östradiol har visat sig ha en positiv effekt hos kvinnor med bröstcancer.

Arimidex godkändes första gången 1995 i Storbritannien genom ett förfarande för ömsesidigt godkännande i Österrike, Tyskland, Italien, Portugal och Spanien. I alla andra EU-länder beviljades godkännande genom nationella förfaranden.

På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsstaterna rörande godkännandet av ovan nämnda läkemedel, gjorde Europeiska kommissionen en anmälan till CHMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten om en officiell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för att lösa skillnader mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därmed harmonisera de skiljaktiga produktresuméerna inom EU.

Kvalitetsaspekter

Kvalitetsmodulerna i ansökan om godkännande för försäljning av Arimidex tablett har harmoniserats och uppdaterats från formatet för anvisningar för sökande till formatet för Common Technical Document (CTD).

Specifikationer

Specifikationen av aktiv substans har harmoniserats och omfattar följande tester: beskrivning, identifiering, lösningens klarhet, sulfataska, vattenhalt, styrka, besläktade substanser, rester av lösningsmedel, tungmetaller, specifik yta och mikroskopi.

Den sökande måste garantera överensstämmelse med relevant monografi för anastrozol i Europeiska farmakopén (Ph. Eur.), som för närvarande omarbetas.

Specifikationen av den aktiva substansen uppfyller alla relevanta riktlinjer och standarder.

Läkemedlets produktspecifikation har harmoniserats och omfattar följande tester: beskrivning, genomsnittlig vikt, identitet, upplösning, innehåll, innehållets enhetlighet, vattenhalt, nedbrytningsprodukter, identifiering av titandioxid och mikrobiell kvalitet.

Läkemedlets produktspecifikation uppfyller alla riktlinjer och standarder.

Stabilitet

Stabilitetsdata från produktionssatser av den aktiva substansen och läkemedlet som redan har godkänts i vissa medlemsstater presenterades. I samtliga fall låg resultaten inom de godkända specifikationerna.

Den aktiva substansen är stabil under de förhållanden som specificeras i dossiern.

Arimidex tabletter är mycket stabila under de förhållanden som rekommenderas i produktinformationen, dvs. ”förvaras vid högst 30 °C”.

Tillverkare

Listan över tillverkare i den harmoniserade versionen av dossiern har uppdaterats och de anläggningar som inte längre används har inte tagits med.

Kliniska aspekter

Produktresumé

Avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer

Indikationerna var i huvudsak desamma, men annorlunda formulerade i de olika länderna. För att harmonisera produktresuméerna för Arimidex enades man om följande:

- ***Behandling av hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer hos kvinnor som genomgått klimakteriet***

I sitt första förslag föreslog innehavaren av godkännande för försäljning följande formulering: *Behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor som genomgått klimakteriet. Effekt har inte visats hos östrogenreceptornegativa patienter, om de inte tidigare har haft positiv klinisk respons på tamoxifen.* CHMP ansåg dock att detta kunde misstolkas som att det förutsätter en effekt hos hormonreceptornegativa patienter, när det i själva verket endast återspeglar de kliniska studiernas inklusionskriterier. Aromatshämmare har visat effekt hos östrogenreceptorpositiva patienter och har visat sig ha liten effekt hos hormonreceptornegativa patienter, vilket kunde förväntas av verkningsmekanismen.

- ***Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv tidig, invasiv bröstcancer hos kvinnor som genomgått klimakteriet***

Majoriteten av medlemsstaterna har för närvarande samma formulering eller en formulering med samma innebörd beträffande denna indikation. Medtagandet av termen ”invasiv” stöds av data från studien ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) i vilken 9 366 patienter från 381 centra globalt utvärderades (3 125 randomiserade till att få 1 mg anastrozol ensamt, 3 116 randomiserades till att få 20 mg tamoxifen ensamt och 3 125 randomiserades till att få anastrozol plus tamoxifen). Ett av de viktigaste inklusionskriterierna för denna studie var histologiskt verifierad, operabel, *invasiv* bröstcancer.

I ett litet antal länder innefattar indikationen omnämmande av den minskade förekomsten av kontralateral bröstcancer, baserat på ett sekundärt resultatmått i den tidigare nämnda ATAC-studien. CHMP noterade att innehavaren av godkännande för försäljning inte föreslår att det tas med i den harmoniserade indikationen och samtyckte till detta. Ett omnämmande av minskad förekomst av kontralateral bröstcancer skulle inte bidra till patientpopulationen och bör därför endast ingå i avsnitt 5.1 i produktresumén.

- ***Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv, tidig bröstcancer hos kvinnor som genomgått klimakteriet som har fått 2 till 3 års adjuvant behandling med tamoxifen***

En identisk formulering för denna indikation finns i 19 av de 29 länder där Arimidex är godkänt. De återstående 10 länderna har för närvarande inte någon formulering om denna effekt. Den föreslagna indikationen stöds av en fas III-studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) som genomfördes på kvinnor som genomgått klimakteriet med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer. Patienter som bytte till Arimidex efter 2 års adjuvant behandling med tamoxifen fick en signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med patienter som stod kvar på tamoxifen.

Avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt

CHMP beaktade förslaget för avsnitt 4.2 från innehavaren av godkännande för försäljning. En rekommenderad behandlingstid på fem år motiveras av resultaten från ATAC-studien, i vilken effekten av adjuvant behandling med Arimidex jämfördes med adjuvant behandling med tamoxifen. Formuleringen om dosering skilde sig inte signifikant åt mellan medlemsstaterna, men rekommendationer om användning vid nedsatt njur- och leverfunktion var inte harmoniserade. Den slutliga antagna formuleringen om användning vid nedsatt njur- och leverfunktion är följande:

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring rekommenderas till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Arimidex ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosändring rekommenderas till patienter med lindrig leversjukdom. Försiktighet rekommenderas för patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram ett förslag till avsnitt 4.3 som baserades på nu gällande kontraindikationer i de olika länderna. Kommittén ansåg att de flesta av de förslagna kontraindikationerna inte var lämpliga som sådana, med hänsyn till att de återspeglade bristen på relevanta data snarare än rena kontraindikationer. ”Kvinnor som inte genomgått klimakteriet” och ”patienter som samtidigt behandlas med tamoxifen” ströks därför från detta avsnitt och informationen flyttades till avsnitt 4.4. Information om gravt nedsatt njurfunktion och måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion flyttades också till avsnitt 4.4, eftersom någon signifikant ökad exponering inte förväntas vid nedsatt njurfunktion enligt de senaste studierna och endast måttligt ökad exponering observerades hos patienter med nedsatt leverfunktion. CHMP antog följande formulering för detta avsnitt:

Arimidex är kontraindicerat till:

- *gravida och ammande kvinnor.*
- *patienter med känd överkänslighet mot anastrozol eller mot något hjälpämne enligt listan i avsnitt 6.1.*

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

CHMP beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för avsnitt 4.4 och samtyckte till det mesta av innehållet. Reviderade varningar föreslogs beträffande nedsatt njur- och leverfunktion.

Anastrozols skenbara clearance (CL/F) efter oral administrering förändrades inte hos frivilliga försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (GFR<30 ml/min) i studie 1033IL/0018, vilket överensstämmer med det faktum att anastrozol huvudsakligen elimineras genom metabolism. På begäran av CHMP reviderades därför den föreslagna varningen om nedsatt njurfunktion så att den återspeglar att exponeringen för anastrozol inte ökade hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, men att administrering till dessa patienter ändå ska ske med försiktighet.

I studie 1033IL/0014 var skenbar clearance (CL/F) av anastrozol efter oral administrering ungefär 30 procent lägre hos frivilliga försökspersoner med stabil levercirros, även om plasmakoncentrationerna av anastrozol hos frivilliga försökspersoner med levercirros låg inom det koncentrationsintervall som observerats hos normala försökspersoner i andra prövningar. Därför drog CHMP slutsatsen att bristen på data för måttligt till gravt nedsatt leverfunktion bör framhåvas, men med tanke på att läkemedlet är en potentiellt livräddande behandling var det lämpligt med en varning snarare än en kontraindikation. Administrering av Arimidex till patienter med nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet.

I ett land innehöll produktresumén varningen ”*lätt förhöjda nivåer av total kolesterol har observerats hos patienter som behandlats med Arimidex. Patienter med bekräftad koronarartärsjukdom eller riskfaktorer för detta ska genomgå lipidkontroll och behandlas i enlighet med gällande riktlinjer.*” CHMP stödde förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att inte ta med denna varning i den harmoniserade formuleringen, eftersom publicerade kliniska studier inte indikerar någon signifikant förhöjning av nivåerna av total kolesterol eller LDL-C eller någon sänkt nivå av HDL-C efter användning av Arimidex.

Den slutliga formulering som antogs för detta avsnitt är följande:

Allmänt

Arimidex ska inte ges till kvinnor som inte genomgått klimakteriet. Klimakterium ska fastställas biokemiskt (nivåer av luteiniserande hormon [LH], follikelstimulerande hormon [FSH] och/eller östradiol) hos alla patienter där det råder osäkerhet om klimakteriestatus. Det finns inga data som stödjer användning av Arimidex tillsammans med LHRH-analoger.

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med Arimidex ska undvikas eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Effekt på bentäthet

Eftersom Arimidex sänker de cirkulerande östrogennivåerna kan det orsaka minskad benmineraltäthet, vilket kan leda till ökad risk för frakturer (se avsnitt 4.8).

Kvinnor med osteoporos eller med risk för osteoporos ska få benmineraltätheten formellt fastställd när behandlingen påbörjas och därefter med regelbundna mellanrum. Behandling eller profylax av osteoporos ska vid behov initieras och noggrant övervakas. Användning av speciella behandlingar, t.ex. bisfosfonater, kan stoppa ytterligare benmineralförlust orsakad av Arimidex hos kvinnor som genomgått klimakteriet och kan övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Arimidex har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Exponeringen för anastrozol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2); administrering av Arimidex till patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.2). Behandlingen bör baseras på en nytta-/riskbedömning för den enskilda patienten.

Nedsatt njurfunktion

Arimidex har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med gravt nedsatt njurfunktion. Exponeringen för anastrozol ökar inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GRF < 30 ml/min, se avsnitt 5.2); hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Arimidex ske med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Arimidex rekommenderas inte till barn och ungdomar, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

Arimidex ska inte ges till pojkar med brist på tillväxthormon som tillägg till behandling med tillväxthormon. Effekt och säkerhet påvisades inte i den pivotala kliniska studien (se avsnitt 5.1). Eftersom anastrozol sänker östradiolnivåerna får Arimidex inte ges till flickor med brist på tillväxthormon som tillägg till behandling med tillväxthormon. Långtidsdata avseende säkerhet för barn och ungdomar saknas.

Överkänslighet mot laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CHMP beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för harmonisering av detta avsnitt, vilket omfattade en uppgift om det faktum att interaktionsstudier på antipyridin och cimetidin

indikerar att signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av cytokrom P450 är osannolika. Kommittén ansåg att tillgängliga studieresultat och nuvarande vetenskaplig kunskap möjliggör mer detaljerad och informativ formulering om potentialen för cytokrom P450-medierade interaktioner. Med tanke på att cimetidin för närvarande är känt för att vara en svag, ospecifik cytokrom P450-hämmare, ansågs det vara mer relevant att ta med en hänvisning till befintliga data om warfarin. Den slutliga formulering som antogs för detta avsnitt är följande:

Anastrozol hämmar CYP 1A2, 2C8/9 och 3A4 in vitro. Kliniska studier med antipyrin och warfarin visade att anastrozol i dosen 1 mg inte gav någon signifikant hämning av metabolismen av antipyrin och R- och S-warfarin, vilket indikerar att samtidig administrering av Arimidex och andra läkemedel sannolikt inte leder till kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner som medieras av CYP-enzym.

De enzymer som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzym, påverkade inte plasmakoncentrationerna av anastrozol. Effekten av potenta CYP-hämmare är inte känd.

En genomgång av säkerhetsdatabasen för kliniska prövningar gav inga bevis för kliniskt signifikant interaktion hos patienter som behandlats med Arimidex och som även fått andra vanliga, förskrivna läkemedel. Det fanns inga kliniskt relevanta interaktioner med bisfosfonater (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med Arimidex ska undvikas eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I de flesta länder innehöll produktresumén endast en kontraindikation för anastrozol vid graviditet och amning utan ytterligare information. CHMP beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att kontraindicera användning vid graviditet och amning, men ansåg att bristen på data skulle omnämnas och att en uppgift om reproduktionstoxicitet hos djur skulle tas med. Dessutom ansåg kommittén att kontraindikationen skulle vara lämpligare för ammande kvinnor än för lakterande kvinnor. En underrubrik för fertilitet infördes också. Den slutliga överenskomna formuleringen för detta avsnitt är följande:

Graviditet

Det finns inga data från användning av Arimidex hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Arimidex är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data från användning av Arimidex under amning. Arimidex är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekterna av Arimidex på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Avsnitt 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det fanns inga signifikanta skillnader mellan produktresumén i olika länder när det gällde detta avsnitt. CHMP beaktade och samtyckte till förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning för detta avsnitt:

Arimidex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asteni (orkeslöshet) och somnolens (sömnighet) har dock rapporterats vid användning av Arimidex och försiktighet bör iaktas vid framförande av fordon och vid användning av maskiner så länge sådana symtom kvarstår.

Avsnitt 4.8 Biverkningar

I avsnitt 4.8 föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att anpassa organsystemtermerna efter MedDRA-lexikonet, inkludera frekvensgrupperna, harmonisera flera biverkningsfrekvenser som varierade mellan medlemsstaterna och uppdatera biverkningsfrekvensen för Stevens-Johnsons syndrom och angioödem från ”ingen känd frekvens” till ”mycket sällsynt”, baserat på data från ATAC-studiens fem-årsanalys. CHMP ansåg också att en sammanfattning av säkerhetsprofilen måste tas med i början av avsnittet i enlighet med riktlinjen för produktresuméer. CHMP bad dessutom innehavaren av godkännande för försäljning att ta med den information som finns i vissa länders produktresumé om förekomsten av karpaltunnelsyndrom i kliniska prövningar. Minskad bentäthet och Henocho-Schönleins purpura lades till som biverkningar i avsnitt 4.8.

Avsnitt 4.9 Överdoser

Formuleringen för detta avsnitt av produktresumén var likartad i de flesta länder. CHMP samtyckte till följande formulering som förslogs av innehavaren av godkännande för försäljning:

Den kliniska erfarenheten av oavsiktlig överdosering är begränsad. I djurstudier visade anastrozol låg akut toxicitet. Det har genomförts kliniska prövningar med olika doser av Arimidex; upp till 60 mg som engångsdos till manliga friska frivilliga och upp till 10 mg dagligen till kvinnor som genomgått klimakteriet med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. Det har inte fastställts någon engångsdos av Arimidex som ger livshotande symtom. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering och behandlingen måste vara symptomatisk.

Vid behandling av överdosering bör möjligheten att patienten kan ha intagit flera läkemedel beaktas. Kräkningar kan induceras om patienten är vaken. Dialys kan vara bra eftersom Arimidex inte är starkt proteinbundet. Allmänt stödjande behandling, inklusive frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten, är indicerat.

Avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

CHMP beaktade den formulering som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit för detta avsnitt och föreslog några revideringar. En föreslagen uppgift angående SABRE-studien nämnde neutral effekt av Arimidex på plasmalipider hos patienter som samtidigt behandlades med risendronat. CHMP begärde att denna uppgift skulle strykas, eftersom den är oförenlig med inklusionen av hyperkolesterolemi som en vanlig biverkning i avsnitt 4.8. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog också att en sammanfattning av de pediatrika studierna på gynekomasti och McCune-Albrights syndrom skulle tas med, vilket redan hade godkänts i ett antal länder. Detta godkändes, men kan behöva revideras i framtiden till följd av ett pågående förfarande enligt artikel 45 i förordning 1901/2006 i dess senaste lydelse som specifikt syftar till att utvärdera dessa data. Andra ändringar gjordes i beskrivningen av de kliniska prövningar som stödjer indikationen för att klargöra och effektivisera informationen för forskrivaren.

Avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formuleringen för detta avsnitt skilde sig inte signifikant åt mellan länderna. CHMP beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning och bad om en revidering av formuleringen om farmakokinetik för den pediatrika populationen för att klargöra exakta karakteristika hos den undersökta populationen och dess möjliga inverkan på de resultat som erhöles. Som nämnts ovan kan formuleringen av detta stycke

behöva revideras i framtiden till följd av ett pågående förfarande enligt artikel 45 i förordning 1901/2006 i dess senaste lydelse som specifikt syftar till att utvärdera denna serie av pediatrika data.

Avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De flesta av de europeiska länderna hade tagit med identiska formuleringar i detta avsnitt. CHMP antog förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning med endast mindre ändringar.

Märkning och bipacksedel

Harmoniserade versioner av märkningen och bipacksedeln godkändes. Ändringarna i produktresumén, om relevant, återspeglades också i bipacksedeln.

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av Arimidex, för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III, ändras av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel, enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning, har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.