

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Arimidex

Arimidex (anastrozol) es un inhibidor de la aromatasas, altamente selectivo y no esteroideo. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión de androstenediona a estrona a través del complejo de la enzima aromatasas en los tejidos periféricos. Posteriormente, la estrona se convierte a estradiol. Se ha demostrado que la reducción de las concentraciones circulantes de estradiol tiene un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama.

Arimidex fue aprobado por primera vez en 1995 en el Reino Unido y a través de un procedimiento de reconocimiento mutuo en Austria, Alemania, Italia, Portugal y España. En todos los demás países de la UE, su aprobación se ha obtenido a través de procedimientos nacionales.

A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización del producto mencionado, la Comisión Europea notificó al CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos una remisión oficial para arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE modificada, con el fin de resolver las divergencias entre los RCP autorizados en cada país y armonizar así los RCP divergentes en toda la UE.

Aspectos relacionados con la calidad

Las secciones sobre calidad de la solicitud de autorización de comercialización para Arimidex comprimidos han sido armonizadas y actualizadas para pasar del formato de la Nota explicativa para los solicitantes al formato del Documento técnico común.

Especificaciones

Las especificaciones del principio activo se han armonizado e incluyen los análisis siguientes: descripción, identificación, transparencia de la disolución, cenizas sulfatadas, contenido de agua, concentración, sustancias relacionadas, disolvente residual, metales pesados, área de superficie específica y microscopía.

El solicitante tendrá que garantizar el cumplimiento de lo establecido en la monografía de la Farmacopea Europea del anastrozol que se encuentra actualmente en proceso de revisión.

Las especificaciones del principio activo cumplen todas las directrices y normas aplicables.

Las especificaciones del producto final se han armonizado e incluyen los análisis siguientes: descripción, peso medio, identidad, disolución, contenido, uniformidad del contenido, contenido de agua, productos de degradación, identificación del dióxido de titanio y calidad microbiológica.

Las especificaciones del producto final cumplen todas las directrices y normas aplicables.

Estabilidad

El solicitante presentó datos de estabilidad de lotes industriales del principio activo y del producto final que ya estaba aprobado en algunos Estados miembros. En todos los casos, los resultados estuvieron dentro de las especificaciones aprobadas.

El principio activo es estable en las condiciones especificadas en el expediente.

Los comprimidos de Arimidex son muy estables en las condiciones recomendadas en la ficha técnica, es decir, «conservar por debajo de 30°C».

Responsable de la fabricación

Se ha actualizado la lista de responsables de la fabricación en la versión armonizada del expediente y se ha excluido a los centros que han dejado de utilizarse.

Aspectos clínicos

Resumen de las características del producto

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones eran básicamente las mismas, pero redactadas de manera diferente según el país. Para armonizar los RCP de Arimidex, se aprobó el texto siguiente para las indicaciones terapéuticas:

- ***Tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.***

En un principio, el TAC propuso el texto siguiente: *Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno.* No obstante, el CHMP consideró que lo anterior podía malinterpretarse como si diera a entender un efecto en las pacientes con receptor hormonal negativo, cuando en realidad refleja simplemente los criterios de inclusión de los estudios clínicos. Los inhibidores de la aromatasas han demostrado eficacia en las pacientes con receptores estrogénicos positivos y escasa eficacia en las pacientes con receptores hormonales negativos, como cabía esperar por su mecanismo de acción.

- ***Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.***

Con respecto a esta indicación, la mayoría de los Estados miembros tienen ahora el mismo texto o un texto con el mismo significado. La inclusión del término «*invasivo*» se apoya en los datos del Estudio de Arimidex y Tamoxifeno en monoterapia o en combinación (estudio ATAC) en el que se evaluó a 9 366 pacientes en 381 centros de todo el mundo (3 125 aleatorizados a anastrozol 1 mg en monoterapia, 3 116 aleatorizados a tamoxifeno 20 mg en monoterapia y 3 125 aleatorizados a la combinación de anastrozol y tamoxifeno). Uno de los principales criterios de inclusión en este estudio fue la presencia de cáncer de mama *invasivo* operable y confirmado histológicamente.

En un pequeño número de países, esta indicación incluye una referencia a la disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral, basada en un criterio de valoración secundario del estudio ATAC antes mencionado. El CHMP puso de relieve que el TAC no había sugerido su inclusión como parte de la indicación armonizada y se mostró de acuerdo con ello. La referencia a la disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral no se aplicaría a la población de pacientes y, por lo tanto, debería incluirse únicamente en la sección 5.1 del RCP.

- ***Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un período de 2 a 3 años.***

El texto para esta indicación es idéntico en 19 de los 29 países en los que está aprobado Arimidex. Los otros 10 países no tienen actualmente ningún texto que haga referencia a esta indicación. La indicación propuesta se basa en un ensayo en fase III (Grupo de Estudio Australiano del Cáncer de Mama y Colorrectal, ABCSG] 8) realizado en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales con receptor hormonal positivo. Las pacientes que cambiaron a Arimidex tras 2 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno consiguieron una mejoría significativa de la supervivencia sin enfermedad, en comparación con las pacientes que siguieron recibiendo tamoxifeno.

Sección 4.2 Posología y forma de administración

El CHMP examinó el texto propuesto por el TAC para la sección 4.2. La duración recomendada de 5 años de tratamiento se apoya en los resultados del estudio ATAC, en el que se comparó la eficacia del tratamiento adyuvante con Arimidex frente al tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Aunque no se encontraron diferencias significativas en el texto sobre la posología entre los Estados miembros, las recomendaciones sobre su empleo en pacientes con insuficiencia renal y hepática no se habían armonizado. El texto final aprobado sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal y hepática es el siguiente:

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, Arimidex debe administrarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave se aconseja precaución (ver sección 4.4).

Sección 4.3 Contraindicaciones

El TAC propuso un texto para la sección 4.3 que se basaba en las contraindicaciones actualmente aprobadas en los distintos países. El Comité consideró que la mayoría de las contraindicaciones propuestas no eran adecuadas como tales, puesto que reflejaban la ausencia de datos relevantes, más que la existencia de contraindicaciones absolutas. Se ha eliminado de esta sección «Mujeres premenopáusicas» y «Tratamiento concomitante con tamoxifeno» y se ha pasado esa información a la sección 4.4. La información sobre la insuficiencia renal grave y la insuficiencia hepática moderada o grave se ha pasado también a la sección 4.4, puesto que según los últimos estudios no cabe esperar un aumento significativo de la exposición motivado por la insuficiencia renal, habiéndose observado solo un aumento modesto de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática. El CHMP aprobó el texto siguiente para esta sección:

Arimidex está contraindicado en:

- *Mujeres embarazadas o en período de lactancia.*
- *Pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes especificados en la sección 6.1.*

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP examinó el texto propuesto por el TAC para la sección 4.4 y se mostró de acuerdo con la mayor parte de su contenido. Se sugirieron algunos cambios en las advertencias sobre la insuficiencia renal y hepática.

El aclaramiento aparente (CL/F) del anastrozol, tras su administración oral, no se alteró en voluntarios con insuficiencia renal grave (VFG <30ml/min) en el estudio 1033IL/0018, lo cual es compatible con el hecho de que el anastrozol se elimina principalmente por metabolización. Por consiguiente, se revisó el texto de la advertencia propuesta sobre la insuficiencia renal, a petición del CHMP, para reflejar que la exposición a anastrozol no aumenta en pacientes con insuficiencia renal grave, pese a lo cual debe administrarse con precaución en estos pacientes.

En el estudio 1033IL/0014, el aclaramiento aparente (CL/F) del anastrozol tras su administración por vía oral fue aproximadamente un 30 % menor en voluntarios con cirrosis hepática estable, si bien las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estos voluntarios estuvieron dentro del intervalo de las concentraciones observadas en sujetos normales en otros ensayos. Por consiguiente, el CHMP concluyó que debe mencionarse la ausencia de datos sobre la insuficiencia hepática moderada o grave, pero que tratándose de un medicamento que puede salvar vidas, se justifica más como una advertencia que como una contraindicación. Arimidex debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

En un país, el RCP contenía la advertencia siguiente: «*Se han observado ligeros aumentos del colesterol total en pacientes tratadas con Arimidex. Las pacientes que presenten enfermedad coronaria confirmada o factores de riesgo deben someterse a controles de lípidos y recibir tratamiento conforme a las directrices vigentes*». El CHMP respaldó la propuesta del TAC de no incluir esta advertencia en el texto armonizado, ya que los estudios clínicos publicados no indican un aumento significativo del colesterol total o del C-LDL, ni un descenso del C-HDL tras el uso de Arimidex.

El texto final aprobado para esta sección es el siguiente:

Generalidades

No se recomienda la administración de Arimidex en mujeres premenopáusicas. La menopausia debe ser definida bioquímicamente (valores de hormona luteinizante [LH], hormona estimulante de folículos [FSH], y/o estradiol) en las pacientes respecto a las que existan dudas sobre su estado menopáusico. No se dispone de datos que justifiquen el uso de Arimidex con análogos de la LHRH.

Debe evitarse la administración de tratamientos que contengan tamoxifeno o estrógenos conjuntamente con Arimidex, ya que pueden reducir su efecto farmacológico (ver secciones 4.5 y 5.1).

Efecto sobre la densidad mineral ósea

Debido a que Arimidex disminuye las concentraciones de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea con un consiguiente posible aumento del riesgo de fracturas (ver sección 4.8).

A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla se les debe evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deben iniciarse cuando se considere oportuno y bajo una estrecha vigilancia. El uso de tratamientos específicos, como bisfosfonatos, puede detener la pérdida mineral ósea adicional causada por Arimidex en mujeres posmenopáusicas y es una opción a tener en cuenta (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

Arimidex no se ha investigado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática moderada o grave. La exposición a anastrozol puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2); Arimidex debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.2). El tratamiento debe basarse en una evaluación de la relación entre beneficio y riesgo de forma individualizada para cada paciente.

Insuficiencia renal

Arimidex no se ha investigado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave. La exposición a anastrozol no aumenta en pacientes con insuficiencia renal grave (VFG <30ml/min, ver sección 5.2); Arimidex debe administrarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se recomienda la administración de Arimidex en niños ni adolescentes, ya que no se ha establecido su eficacia ni su seguridad en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

Arimidex no debe administrarse a niños varones con déficit de hormona de crecimiento además del tratamiento con hormona del crecimiento. En el ensayo clínico fundamental, no se pudo demostrar su eficacia ni se estableció su seguridad (ver sección 5.1). Dado que el anastrozol reduce los niveles de estradiol, Arimidex no debe administrarse a niñas con déficit de hormona de crecimiento además del tratamiento con hormona del crecimiento. No se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

Hipersensibilidad a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP examinó el texto propuesto por el TAC para la armonización de esta sección, que incluía una referencia al hecho de que los estudios clínicos de la interacción entre la antipiridina y la cimetidina indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas significativas mediadas por el citocromo P450. El Comité consideró que los resultados de los estudios realizados y los conocimientos científicos actuales permiten elaborar un texto más detallado e informativo sobre las posibles interacciones mediadas por el citocromo P450. Puesto que actualmente se sabe que la cimetidina es un inhibidor débil e inespecífico del citocromo P450, se consideró de mayor relevancia la inclusión de una referencia a los datos existentes sobre la warfarina. El texto final aprobado para esta sección es el siguiente:

El anastrozol inhibe a las enzimas CYP 1A2, 2C8/9 y 3A4 in vitro. Los estudios clínicos con antipirina y warfarina han demostrado que el anastrozol en dosis de 1 mg no inhibe significativamente el metabolismo de la antipirina ni de la R- y S-warfarina, lo que indica que es improbable que la administración de Arimidex en combinación con otros medicamentos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por enzimas CYP.

No se han identificado las enzimas que intervienen en el metabolismo del anastrozol. La cimetidina, un inhibidor débil e inespecífico de las enzimas del CYP, no afectó a las concentraciones plasmáticas de anastrozol. Se desconoce el efecto de los inhibidores potentes del CYP.

Una revisión de la base de datos de ensayos clínicos sobre seguridad no encontró evidencias de interacciones clínicamente significativas en pacientes tratadas simultáneamente con Arimidex y con otros medicamentos prescritos de forma habitual. Tampoco se observaron interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos (ver sección 5.1).

Debe evitarse la administración de tratamientos que contengan tamoxifeno o estrógenos conjuntamente con Arimidex, ya que puede reducir su efecto farmacológico (ver secciones 4.4 y 5.1).

Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

En la mayoría de los países, los RCP contenían solo una contraindicación para el uso de anastrozol durante el embarazo y la galactogenia sin información adicional. El CHMP examinó la propuesta del TAC de incluir como contraindicación el uso durante el embarazo y la lactancia, pero consideró que debía mencionarse la ausencia de datos en seres humanos y hacerse referencia a la toxicidad para la reproducción en animales. Además, el CHMP consideró más adecuado referir la contraindicación a la lactancia que a la simple galactogenia. Se introdujo también un apartado sobre la fertilidad. El texto final aprobado para esta sección es el siguiente:

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Arimidex en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Arimidex está contraindicado durante el embarazo (véase la sección 4.3).

Lactancia

No existen datos sobre el uso de Arimidex durante la galactogenia. Arimidex está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Arimidex sobre la fertilidad en el ser humano. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se observaron diferencias significativas entre los RCP de los diferentes países en esta sección. El CHMP examinó y aceptó la propuesta del TAC para esta sección:

La influencia de Arimidex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha informado de la aparición de astenia y somnolencia con el uso de Arimidex, por lo que se recomienda precaución cuando se conduzca o maneje maquinaria mientras persisten los síntomas.

Sección 4.8 Reacciones adversas

En la sección 4.8, el TAC propuso que se alinearan los términos de la clasificación por órganos y sistemas con el diccionario MedDRA, incluidos los intervalos de frecuencia, para armonizar algunas frecuencias de reacciones adversas que variaban según el Estado miembro y actualizar los datos de frecuencia de algunos acontecimientos como el síndrome de Stevens-Johnson y el angioedema de «no conocida» a «muy rara»,

basándose en los datos del análisis a 5 años realizado en el estudio ATAC. El CHMP consideró también que era necesario incluir un resumen del perfil de seguridad al comienzo de la sección de conformidad con la directriz sobre el RCP. El CHMP pidió también al TAC que incluyera información contenida en el RCP de algunos países sobre la incidencia de síndrome del túnel carpiano en los ensayos clínicos. Se añadieron a la sección 4.8 como acontecimientos adversos la disminución de la densidad ósea y la púrpura de Henoch-Schönlein.

Sección 4.9 Sobredosis

El texto propuesto para esta sección del RCP era similar en la mayoría de los países. El CHMP aceptó el siguiente texto propuesto por el TAC:

Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios con animales, el anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de Arimidex, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de Arimidex que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

En el tratamiento de una sobredosificación, debe considerarse la posibilidad de que se hayan administrado distintos fármacos. Se puede inducir el vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que una gran parte de Arimidex no se une a proteínas. Están indicadas medidas generales de apoyo, incluido el control frecuente de las constantes vitales y la vigilancia estrecha de la paciente.

Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas

El CHMP examinó el texto propuesto por el TAC para esta sección y sugirió algunos cambios. Una frase propuesta con relación al estudio SABRE mencionaba un efecto neutral de Arimidex sobre los lípidos plasmáticos en las pacientes tratadas simultáneamente con risendronato. El CHMP solicitó que se eliminara esa frase por ser contradictoria con la inclusión de hipercolesterolemia como un acontecimiento adverso frecuente en la sección 4.8. El TAC propuso también incluir un resumen de los estudios pediátricos sobre la ginecomastia y el síndrome de McCune-Albright, que ya había sido aprobado en algunos países. La propuesta fue aceptada, pero podría tener que ser revisada en el futuro como consecuencia de un procedimiento que se está realizando de conformidad con el artículo 45 del Reglamento 1901/2006 modificado, específicamente para evaluar estos datos. Se realizaron otros cambios en la descripción de los ensayos clínicos que apoyaban la indicación con el fin de aclarar y simplificar la información para los médicos.

Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El texto de esta sección no variaba significativamente de un país a otro. El CHMP examinó la propuesta del TAC y pidió una revisión del apartado sobre la farmacocinética en la población pediátrica, con objeto de aclarar las características exactas de la población estudiada y su posible impacto en los resultados obtenidos. Como ya se ha mencionado, el texto de este apartado podría ser revisado en el futuro como consecuencia de un procedimiento que se está realizando de conformidad con el artículo 45 del Reglamento 1901/2006 modificado, específicamente para evaluar ese conjunto de datos pediátricos.

Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La mayoría de los países europeos incluyeron un texto idéntico en esta sección. El CHMP aprobó la propuesta del TAC con solo algunas modificaciones de menor importancia.

Etiquetado y prospecto

Se aprobaron versiones armonizadas del etiquetado y del prospecto. Los cambios introducidos en el RCP se reflejaron también en el prospecto.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando

- que el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto para Arimidex se incluyen en el Anexo III.