

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за летрозол, научните заключения са, както следва:

Тендинит и руптура на сухожилията:

ПРУ са направили преглед на случаите на нарушения на сухожилията (термин от високо ниво), като повечето от случаите (66%) са теносиновит на ръката ("щракащ" пръст), който вече е включен в КХП и листовката на летрозол.

От постмаркетинговия период са установени кумулативно общо 77 случая, описващи разни тендинопатии, различни от теносиновит на ръката (един случай може да бъде включен в различни предпочитани термини; **тендинит** (47), теносиновит (22), **руптура на сухожилията** (14), нарушения на сухожилията (14)), болка в сухожилията (8), епикондилит/лакът на тенисиста (5), увреждане на сухожилията (3), калцификация на сухожилията (2), контрактура на сухожилията (1)).

В обобщение повечето от идентифицираните тендинопатии (освен теносиновит на ръката) представляват **тендинит** (47 случая, които съответстват на тесния термин теносиновит, който описва конкретно възпаление на обвивката (синовия), която покрива сухожилията), и руптура на сухожилията (съобщени са 14 случая).

Често съобщаваните места на тендинит и свързаните термини са рамо (24), ахилесово сухожилие (12) лакът (7), други (<3) и неуточнени (18). Това се различава съществено от информацията в продуктовата информация (само пръст).

Въз основа на информацията, събрана в клиничните изпитвания, са съобщени 17 (0,7%) случая на тендинит (спрямо 2 в групата на плацебо, 0,2%), което предполага разлика между групите в проучването MA17. Въз основа на други резултати от клинични изпитвания, при които пациентите са лекувани с летрозол спрямо анастрозол или тамоксифен (проучване BIG 1-98 и FACE), нарушенията на сухожилията може да са ефект на класа лекарства, като най-висока честота се съобщава при летрозол спрямо други хормонотерапии.

От литературата в 8 статии се съобщава за нарушения на сухожилията (реф. 45; 46; 50-55). В статията на Mitsimponas *et al.* 3 случая на жени в постменопауза с положителен за хормонални рецептори рак на гърдата са имали тендинопатия или руптура на мускулни сухожилия (при всички случаи в мускул супраспинатус, т.е. в ротаторния маншон) при антихормонално лечение с летрозол. Авторите не са открили друго обяснение или рискови фактори, освен употребата на летрозол. В статията на Kirchgesner *et al.* авторите описват токсичност на ароматазните инхибитори за сухожилията като ефект на класа. Те обсъждат патофизиологичния механизъм с наличието на естрогенни рецептори в междинния слой на ретинакулума, което може да обясни наблюдаваните изменения на сухожилията.

Въз основа на наличните доказателства PRAC заключава, че актуализацията на продуктовата информация (точки 4.4 и 4.8 от КХП, както и точки 2 и 4 от листовката) е основателна по отношение на нежеланите лекарствени реакции тендинит (честота "нечести") и руптура на сухожилията (честота "редки"), за да се информират медицинските специалисти и пациентите за тези рискове.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за летрозол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) летрозол, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи летрозол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури за разрешаване в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Препоръчват се следните промени в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество летрозол (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан):

КХП

- Точка 4.4

Тендинит и руптура на сухожилията

Може да се развие тендинит и да настъпи руптура на сухожилията (редки). Трябва да се започне внимателно проследяване на пациентите и да се предприемат подходящи мерки за засегнатото сухожилие (напр. имобилизация) (вж. точка 4.8).

- Точка 4.8

Табличен списък на нежеланите реакции

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<u>Нечести</u>	<u>Тендинит</u>
<u>Редки</u>	<u>Руптура на сухожилията</u>

Листовка: информация за пациента

- Точка 2

Летрозол може да причини възпаление на сухожилията или увреждане на сухожилията (вижте точка 4). При всеки признак като болка или оток на сухожилие – оставете в покой болезнената област и се свържете с Вашия лекар.

- Точка 4

Нечести - възпаление на сухожилие (тендинит)

Редки - разкъсване на сухожилие

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 август 2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 октомври 2019 г.