

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την Έκθεση (ή τις Εκθέσεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη λετροζόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα:

Οι ΚΑΚ αξιολόγησαν τα περιστατικά διαταραχών του τένοντα [HLT] και διαπίστωσαν ότι η πλειονότητα αυτών (66%) αφορούσε περιστατικά τενοντοελυτρίτιδας στο χέρι (εκτινασσόμενος δάκτυλος), διαταραχή που ήδη εμπεριέχεται στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης της λετροζόλης.

Μετά την κυκλοφορία της ουσίας στην αγορά διαπιστώθηκαν συνολικά 77 περιστατικά με ποικίλες μορφές τενοντοπάθειας πέραν της τενοντοελυτρίτιδας στο χέρι (ένα περιστατικό θα μπορούσε να συμπεριληφθεί σε διαφορετικό προτιμώμενο όρο: **τενοντίτιδα** (47), τενοντοελυτρίτιδα (22), **ρήξη τένοντα** (14), διαταραχές του τένοντα (14), πόνος στον τένοντα (8), επικονδυλίτιδα (5), τραυματισμός του τένοντα (3), αβεστοποίηση του τένοντα (2), σύσπαση του τένοντα (1)).

Συνοπτικά, οι περισσότερες από τις τενοντοπάθειες που εντοπίστηκαν (εκτός της τενοντοελυτρίτιδας του χεριού) ήταν **τενοντίτιδες** (47 περιστατικά που καλύπτουν τη στενή έννοια του όρου τενοντοελυτρίτιδα, η οποία περιγράφει μια ειδική φλεγμονώδη πάθηση του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες) και ρήξεις του τένοντα (αναφέρθηκαν 14 περιστατικά).

Τα πιο συχνά αναφερόμενα σημεία τενοντίτιδας και συναφών όρων ήταν ο ώμος (24), ο αχίλλειος τένοντας (12), ο αγκώνας (7), άλλο (<3) και απροσδιόριστο (18). Τα σημεία αυτά διαφοροποιούνται ουσιαστικά από τα αναγραφόμενα στις πληροφορίες του προϊόντος (μόνο δάκτυλο).

Όπως προκύπτει από τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν σε περιβάλλον κλινικών δοκιμών, υπήρξαν 17 (0,7%) αναφορές περιστατικών τενοντίτιδας (έναντι 2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ήτοι ποσοστό 0,2%), γεγονός που υποδεικνύει διαφορές ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης MA17. Βάσει των αποτελεσμάτων άλλων κλινικών δοκιμών, στις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετροζόλη έναντι αναστροζόλης ή ταμοξιφαίνης (μελέτη BIG 1-98 και FACE), οι διαταραχές του τένοντα μπορεί να αποτελούν επιδράσεις κατηγορίας του φαρμάκου, με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισής τους να αναφέρεται με τη λετροζόλη έναντι άλλων ορμονοθεραπειών.

Στη βιβλιογραφία, διαταραχές του τένοντα αναφέρονται σε 8 άρθρα (παραπομπές 45, 46, 50-55). Στο άρθρο των Mitsimponas *et al.* αναφέρονται 3 περιστατικά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό στον υποδοχέα της ορμόνης καρκίνο του μαστού, οι οποίες υπέστησαν τενοντοπάθεια ή ρήξη του μυϊκού τένοντα (στο σημείο του υπερακάνθιου, ήτοι στο στροφικό πέταλο σε όλα τα περιστατικά) κατά τη διάρκεια αντιορμονικής θεραπείας με λετροζόλη. Οι συντάκτες του άρθρου δεν εντόπισαν καμία άλλη αιτιολογία ή παράγοντα κινδύνου εκτός από τη λετροζόλη. Στο άρθρο των Kirchgessner *et al.*, οι συντάκτες περιγράφουν την τοξικότητα των τενόντων από αναστολείς αρωματάσης ως επίδραση της κατηγορίας του φαρμάκου. Αναλύουν τον φυσιοπαθολογικό μηχανισμό παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων στο εσωτερικό του ενδιάμεσου στρώματος των τροχαλίων και των καθεκτικών συνδέσμων, ο οποίος μπορεί να εξηγήσει τις αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν στους τένοντες.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έκρινε ότι είναι απαραίτητη η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (παράγραφοι 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ και παράγραφοι 2 και 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης) όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες τενοντίτιδας (συχνότητα «όχι συχνές») και ρήξης τένοντα (συχνότητα «σπάνιες») που σχετίζονται με το φάρμακο, προκειμένου να ενημερωθούν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς σχετικά με τους εν λόγω κινδύνους.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη λετροζόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λετροζόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λετροζόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία λετροζόλη (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή γραφή):

ΠΧΠ

- Παράγραφος 4.4

Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα

Ενδέχεται να εκδηλωθεί τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα (σπάνια). Επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών και η λήψη πρόσφορων μέτρων (π.χ. ακινητοποίηση) για τον προσβεβλημένο τένοντα (βλ. παράγραφο 4.8).

- Παράγραφος 4.8

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα
--

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
<u>Όχι συχνές</u>	<u>Τενοντίτιδα</u>
<u>Σπάνιες</u>	<u>Ρήξη τένοντα</u>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

- Παράγραφος 2

Η λετροζόλη ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή ή τραυματισμό στους τένοντες (βλ. παράγραφο 4). Σε περίπτωση που διαπιστώσετε πόνο ή οίδημα στους τένοντες, ξεκουράστε την πάσχουσα περιοχή και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

- Παράγραφος 4

Όχι συχνές- φλεγμονή του τένοντα ή τενοντίτιδα (συνδετικοί ιστοί που συνδέουν τους μυς με τα οστά)

Σπάνιες- ρήξη τένοντα (συνδετικοί ιστοί που συνδέουν τους μυς με τα οστά)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	11 Αυγούστου 2019
Εφαρμογή της θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Οκτωβρίου 2019