

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za letrozol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Tendinitis i ruptura tetive:

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet pregledali su slučajeve poremećaja tetiva [HLT], a u većini slučajeva (66 %) radilo se o tenosinovitisu šake (škljocavi prst), koji je već naveden u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku za letrozol.

Nakon stavljanja lijeka u promet ukupno je pronađeno 77 slučajeva s opisanim različitim oblicima tendinopatije koji nisu uključivali tenosinovitis šake (jedan bi se slučaj mogao uvrstiti u drugačiji preporučeni pojam; **tendinitis** (47), tenosinovitis (22), **ruptura tetive** (14), poremećaji tetive (14), bol tetive (8), epikondilitis/teniski lakat (5), ozljeda tetive (3), kalcifikacija tetive (2), kontraktura tetiva (1)).

Ukratko, većina utvrđenih tendinopatija (osim tenosinovitisa šake) odnosila se na **tendinitis** (47 slučajeva obuhvaćenih uskim pojmom tenosinovitis, koji se odnosi na posebno stanje upale ovojnice (sinovijalna membrana) koja okružuje tetive), te rupturu tetive (14 zabilježenih slučajeva).

Često prijavljena mjesta pojave tendinitisa i stanja srodnih naziva bila su rame (24), Ahilova tetiva (12), lakat (7), drugo (< 3) i neodređeno (18). To se bitno razlikuje od informacija dostupnih u informacijama o lijeku (samo prsti).

Na temelju podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima, prijavljeno je 17 (0,7 %) slučajeva tendinitisa (nasuprot 2 slučaja u skupini koja je primala placebo, 0,2 %), što upućuje na razliku između skupina u ispitivanju MA17. Na temelju drugih rezultata iz kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici liječeni letrozolom u usporedbi s anastrozolom ili tamoksifenom (ispitivanja BIG 1-98 i FACE), poremećaji tetive mogu biti učinak skupine, a najveća je incidencija prijavljena pri primjeni letrozola u usporedbi s drugim hormonskim terapijama.

U literaturi su poremećaji tetive zabilježeni u osam članaka (ref. 45, 46, 50 – 55). U članku autora Mitsimponas *et al.* navedena su tri slučaja žena u postmenopauzi s rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore koje su imale tendinopatiju ili rupturu tetive mišića (mišić supraspinatus tj. rotatorna manžeta u svim slučajevima), a primale su antihormonsku terapiju letrozolom. Autori nisu utvrdili postojanje niti jednog drugog objašnjenja ili faktora rizika osim letrozola. U članku koji su objavili Kirchesner *et al.* autori opisuju toksičnost inhibitora aromataze za tetive kao učinak skupine. U članku se raspravlja o fiziopatološkom mehanizmu s receptorima estrogena unutar međusloja stabilizacijskih ligamenata i retinakula, što može biti objašnjenje za opažene promjene tetiva.

Na temelju dostupnih dokaza, PRAC je zaključio da je potrebno ažurirati informacije o lijeku (dijelovi 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka, te dijelovi 2. i 4. upute o lijeku) s obzirom na nuspojave tendinitis (učestalost manje česta) i rupturu tetive (učestalost rijetka) kako bi se zdravstvene radnike i bolesnike obavijestilo o tim rizicima.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za letrozol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) letrozol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže letrozol trenutno odobrene EU-u ili one koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijekovima koji sadrže djelatnu tvar letrozol (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Tendinitis i ruptura tetive

Moguća je pojava tendinitisa i ruptura tetive (rijetko). Bolesnike se mora pomno pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere za zbrinjavanje zahvaćene tetive (npr. imobilizacija) (vidjeti dio 4.8).

- Dio 4.8

Tablični popis nuspojava	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
<u>Manje često</u>	<u>Tendinitis</u>
<u>Rijetko</u>	<u>Ruptura tetive</u>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

- Dio 2.

Letrozol može uzrokovati upalu tetiva ili ozljedu tetive (vidjeti dio 4.). Kod prvog znaka boli u tetivi ili njenog oticanja odmarajte bolno područje i obratite se svojem liječniku.

- Dio 4.

Manje često – tendinitis ili upala tetive (vezivno tkivo koje povezuje mišiće s kostima)

Rijetko – ruptura tetive (vezivno tkivo koje povezuje mišiće s kostima)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. kolovoza 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	10. listopada 2019.