

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a letrozolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tendinitisz és ínszakadás:

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai írendellenességek eseteit tekintették át. Az esetek többsége (66%) a kézben jelentkező tenoszinovitisz volt (pattanó ujj), amely már szerepel a letrozol alkalmazási előírásában és betegtájékoztatójában.

A forgalomba hozatal utáni eredmények alapján összesen 77 esetet találtak, amelyek a kéz tenoszinovitiszétől eltérő tendinopátiákat írnak le (egy esetet másik preferált kifejezéshez soroltak); **tendinitisz** (47), tenoszinovitisz (22), **ínszakadás** (14), írendellenességek (14), ínfájdalom (8), epikondilitisz/teniszkönyök (5), ínsérülés (3), ínmeszesedés (2), ínkontraktúra (1)).

Összefoglalva, az azonosított (és a kéz tenoszinovitiszétől eltérő) tendinopátiák többsége **tendinitisz** (47 eset, magába foglalva a tenoszinovitisz szűk kategóriáját, amely az inat körülvevő hüvely (szinovium) speciális gyulladásos állapotát írja le), valamint ínszakadás (14 bejelentett eset) volt.

A jelentések szerint a tendinitisz és kapcsolódó állapotok leggyakoribb lokalizációja a váll (24), az Achilles-ín (12), a könyök (7), egyéb (<3) és nem meghatározott (18) volt. Ez jelentősen eltér a kísérőiratokban szereplő információktól (kizárólag ujj).

A klinikai vizsgálatokban gyűjtött adatok alapján 17 tendinitisz esetről (0,7%) számoltak be (míg a placebocsoportban 2 esetről, 0,2%), ami különbségre utal a csoportok között az MA17 vizsgálatban. Más klinikai vizsgálatok eredményei alapján, amelyekben a betegeket letrozollal, illetve anasztrozollal vagy tamoxifennel kezelték (BIG 1-98 és FACE vizsgálat), az írendellenességek csoportthatásból eredhetnek. A legmagasabb incidenciáról a letrozollal kapcsolatosan számoltak be az egyéb hormonterápiákhoz képest.

A szakirodalomban 8 közleményben számoltak be írendellenességekről (45.; 46.; 50-55. hivatkozás). Mitsimponas és *munkatársai* közleményében 3 hormonreceptor-pozitív emlődaganatban szenvedő, posztmenopauzális nőnél jelentkezett tendinopátia vagy ínszakadás (lokalizáció: supraspinatus-ín, azaz rotátorköpeny minden esetben) a letrozollal végzett antihormonális kezelés során. A szerzők a letrozolon kívül nem azonosítottak más magyarázatot vagy kockázati tényezőt. Kirchgerner és *munkatársai* közleményükben az aromatázgátlók intoxicitását csoportthatásként mutatják be. Tárgyalták a fiziopatológiai mechanizmust, az ösztrogénreceptorok jelenlétét a gyűrűszalagok (angol nevén pulley) és retinákulumok (tartószalagok) köztes rétegében, ami magyarázhatja az inak megfigyelt változását.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kísérőiratok (alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontja és a betegtájékoztató 2. és 4. pontja) frissítése indokolt a tendinitisz („nem gyakori” gyakoriság) és az ínszakadás („ritka” gyakoriság) mellékhatások tekintetében, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembereket és a betegeket ezekről a kockázatokról.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

1. A letrozolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a letrozolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, letrozolt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A letrozol tartalmú gyógyszerek kísérőirataiban az alábbi módosítások javasoltak (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Tendinitis és ínszakadás

Ritkán előfordulhat tendinitis és ínszakadás. A beteg szoros monitorozása és az érintett ín esetében megfelelő intézkedések (pl. immobilizáció) bevezetése szükséges (lásd 4.8 pont).

- 4.8 pont

A mellékhatások táblázatos felsorolása
--

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	
<u>Nem gyakori</u>	<u>Tendinitis</u>
<u>Ritka</u>	<u>Ínszakadás</u>

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

- 2. pont

A letrozol az inak gyulladását vagy sérülését okozhatja (lásd 4. pont). Amennyiben egy ín fájdalmassá vagy duzzadtá válik, pihentesse a fájdalmas területet és forduljon kezelőorvosához.

- 4. pont

Nem gyakori - íngyulladás vagy tendinitisz (az izmot a csonttal összekapcsoló kötőszövet gyulladása)

Ritka - ínszakadás (az izmot a csonttal összekapcsoló kötőszövet szakadása)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. augusztus 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2019. október 10.