

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per letrozolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Tendinite e rottura del tendine:

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno esaminato i casi di disturbi tendinei [HLT] e la maggior parte di essi (66 %) riguardava la tenosinovite della mano (dito a scatto), che è già elencata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo di letrozolo.

Dall'esperienza post-immissione in commercio, sono stati recuperati in modo cumulativo in totale 77 casi che descrivono differenti tendinopatie, diverse dalla tenosinovite della mano [un caso potrebbe essere incluso in un PT differente; **tendinite** (47), tenosinovite (22), **rottura del tendine** (14), disturbi tendinei (14)], dolore tendineo (8), epicondilite/gomito del tennista (5), lesione del tendine (3), calcificazione del tendine (2), contrattura tendinea (1)].

In sintesi, la maggior parte delle tendinopatie identificate (diverse dalla tenosinovite della mano) erano **tendiniti** [47 casi riguardanti la tenosinovite in senso stretto, che descrive una condizione specifica di infiammazione della guaina (sinovia) che circonda i tendini] e rotture del tendine (14 casi segnalati).

I siti della tendinite e dei termini associati comunemente segnalati erano spalla (24), tendine di Achille (12), gomito (7), altro (<3) e non specificato (18). Ciò differisce sostanzialmente dalle informazioni disponibili nelle informazioni sul prodotto (solo dito).

Sulla base delle informazioni raccolte nel contesto delle sperimentazioni cliniche, sono stati segnalati 17 casi (0,7 %) di tendinite (rispetto a 2 nel gruppo placebo, 0,2 %), il che suggerisce una differenza tra i gruppi nello studio MA17. Sulla base di altri risultati provenienti da sperimentazioni cliniche, in cui i pazienti sono stati trattati con letrozolo versus anastrozolo o tamoxifene (studi BIG 1-98 e FACE), i disturbi tendinei possono essere un effetto di classe, la cui incidenza più elevata è segnalata con letrozolo rispetto ad altre terapie ormonali.

Dalla letteratura, otto articoli hanno segnalato disturbi tendinei (rif. 45; 46; 50-55). Nell'articolo di Mitsimponas *et al.*, tre casi di donne in postmenopausa con cancro della mammella positivo al recettore ormonale, che hanno accusato tendinopatia o rottura del tendine muscolare (posizione nel sovraspinato ossia cuffia dei rotatori in tutti i casi) erano in trattamento antiormonale con letrozolo. Gli autori non hanno individuato nessun'altra spiegazione o fattori di rischio a parte letrozolo. Nell'articolo di Kirchgessner *et al.*, gli autori descrivono la tossicità tendinea degli inibitori dell'aromatasi come un effetto di classe. Hanno affrontato il meccanismo fisiopatologico con la presenza di recettori degli estrogeni all'interno dello strato intermedio delle pulegge e dei retinacoli che possono spiegare le alterazioni tendinee osservate.

Sulla base delle prove disponibili, il PRAC è giunto alla conclusione che un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e paragrafi 2 e 4 del foglio illustrativo) sia giustificato in relazione alle reazioni avverse al farmaco "tendinite" (frequenza non comune) e "rottura del tendine" (frequenza rara) al fine di informare gli operatori sanitari e i pazienti in merito a tali rischi.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su letrozolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti letrozolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti letrozolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti il principio attivo letrozolo (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Tendinite e rottura del tendine

Possono verificarsi tendinite e rotture del tendine (raro). Devono essere avviati un attento monitoraggio dei pazienti e misure appropriate (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine interessato (vedere paragrafo 4.8).

- Paragrafo 4.8

Tabella delle reazioni avverse

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<u>Non comune</u>	<u>Tendinite</u>
<u>Raro</u>	<u>Rottura del tendine</u>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

- Paragrafo 2

Letrozolo può causare infiammazione dei tendini o lesione del tendine (vedere paragrafo 4). Al primo segno di dolore o gonfiore tendineo, tenga a riposo la zona dolente e contatti il medico.

- Paragrafo 4

Non comune: infiammazione di un tendine o tendinite (tessuti connettivi che collegano i muscoli alle ossa)

Raro: rottura di un tendine (tessuti connettivi che collegano i muscoli alle ossa)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 agosto 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 ottobre 2019