

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto letrozolo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Tendinitas ir sausgyslės plyšimas

Registruotojai peržiūrėjo sausgyslių sutrikimų [HLT] atvejus ir dauguma iš jų (66 proc.) buvo plaštakos tenosinovitas (spragsintis pirštas), kuris jau įtrauktas į sąrašą letrozolo preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje.

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai buvo nustatyti iš viso 77 atvejai, kuriais buvo aprašytos įvairios tendinopatijos, išskyrus plaštakos tenosinovitą (vieną atvejį būtų galima priskirti prie kito rekomenduojamo vartoti termino [PT]; **tendinitas** (47), tenosinovitas (22), **sausgyslės plyšimas** (14), sausgyslių sutrikimai (14)), sausgyslės skausmas (8), epikondilitas (tenisininko alkūnė) (5), sausgyslės pažeidimas (3), sausgyslės kalcifikacija (2), sausgyslės kontraktūra (1)).

Apibendrinant pažymėtina, kad dauguma atvejų nustatyta tendinopatija (išskyrus plaštakos tenosinovitą) buvo **tendinitas** (47 atvejai, apimantys siaurą terminą „tenosinovitas“, kuriais buvo aprašyta specifinė sausgyslę supančio apvalkalo (sinovijos) uždegimo būklė) ir sausgyslės plyšimas (pranešta apie 14 atvejų).

Dažniausiai nurodyta tendinito lokalizacija ir susijęs terminas buvo „petys“ (24), „Achilo sausgyslė“ (12), „alkūnė“ (7), „kita“ (<3) ir „nepatikslinta“ (18). Ši informacija labai skiriasi nuo preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos informacijos (paminėtas tik rankų pirštų tendinitas).

Remiantis klinikinių tyrimų metu surinkta informacija, buvo nustatyta 17 (0,7 proc.) tendinito atvejų (placebo grupėje tendinitas nustatytas 2 (0,2 proc.) tiriamųjų), o tai rodo skirtumus tarp tyrimo MA17 tiriamųjų grupių. Atsižvelgiant į kitų klinikinių tyrimų, kurių metu pacientai buvo gydomi letrozolu arba anastrozolu ar tamoksifenu (tyrimai BIG 1-98 ir FACE), rezultatus, sausgyslių sutrikimai gali būti šios klasės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija, kuri, palyginti su kitais hormonų terapijos preparatais, dažniausiai pasireiškia vartojant letrozolą.

Literatūroje sausgyslių sutrikimai aprašyti 8 straipsniuose (Nr. 45; 46; 50–55). Mitsimponas *et al.* straipsnyje aprašyti 3 pomenopauzinio amžiaus moterų, kurioms buvo diagnozuotas krūties vėžys su hormonų receptoriais, atvejai; taikant antihormoninį gydymą letrozolu, joms išsivystė tendinopatija arba įplyšo atitinkamo raumens sausgyslė (visais atvejais lokalizacija – *Supraspinatus*, t. y. viršdyglinis raumuo). Autoriai nenustatė jokių kitų priežasčių ar rizikos veiksnių, išskyrus letrozolą. Kirchgesner *et al.* straipsnyje, kaip atitinkamos klasės vaistams būdingas poveikis, aprašomas aromatazės inhibitorių toksinis poveikis sausgyslėms. Straipsnio autoriai aptarė fiziopatologinį mechanizmą, kuriame dalyvauja tarpiniame raiščių ir laikiklių sluoksnyje esantys estrogenų receptoriai, kuriuo galima paaiškinti nustatytus sausgyslių pakitimus.

Remdamasis turimais įrodymais, PRAC priėjo prie išvados, kad preparato informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyrių bei pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrių) atnaujinimas, susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis tendinitu (dažnis „nedažnos“) ir sausgyslės plyšimu (dažnis „retos“), kuriuo siekiama apie šiuos pavojus informuoti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus, yra pagrįstas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl letrozolo, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra letrozolo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra letrozolo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Rekomenduojama padaryti toliau nurodytus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra letrozolo, informacinių dokumentų pakeitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Tendinitas ir sausgyslės plyšimas

Gali išsivystyti tendinitas ir įplyšti sausgyslė (retos nepageidaujamos reakcijos). Reikėtų atidžiai stebėti paciento būklę ir pažeistos sausgyslės atžvilgiu imtis atitinkamų priemonių (pvz., ją imobilizuoti).

- 4.8 skyrius

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas
--

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<u>Nedažnos</u>	<u>Tendinitas</u>
<u>Retos</u>	<u>Sausgyslės plyšimas</u>

Pakuotės lapelis Informacija pacientui

- 2 skyrius

Letrozolas gali sukelti sausgyslių uždegimą arba sausgyslės pažeidimą (žr. 4 skyrių). Pasireiškus bet kokiems sausgyslių skausmo ar patinimo požymiams, nejudinkite skaudamos kūno dalies ir kreipkitės į savo gydytoją.

- 4 skyrius

Nedažnos – sausgyslės (jungiamojo audinio, kuriuo raumuo sujungtas su kaulu) uždegimas arba tendinitas

Retos – sausgyslės (jungiamojo audinio, kuriuo raumuo sujungtas su kaulu) plyšimas

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2019 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019 m. rugpjūčio 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019 m. spalio 10 d.