

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* — PRAC) novērtējuma ziņojumu par letrozola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Tendinīts un cīpslu plīsums

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) izskatīja cīpslu bojājumu gadījumus (*hallucis longus* cīpslai jeb *HLT*), un vairumā gadījumu (66 %) bija plaukstas tenosinovīts (saliektā pirksta sindroms), kas jau ir minēts letrozola zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Pēc reģistrācijas periodā tika apzināti kumulatīvi 77 gadījumi, kuros aprakstītas dažādas citas tendinopātijas, kas nav plaukstas tenosinovīts (vienu gadījumu varētu iekļaut dažādos ieteiktajos terminos; **tendinīts** (47), tenosinovīts (22), **cīpslu plīsums** (14), cīpslu bojājumi (14)), cīpslu sāpes (8), epikondilīts/tenisista elkonis (5), cīpslu trauma (3), cīpslu apkalķošanās (2), cīpslu kontraktūra (1)).

Kopumā vairums no konstatētajām tendinopātijām (izņemot plaukstas tenosinovītu) bija **tendinīts** (47 gadījumi, ietverot šaurāko terminu tenosinovīts, kas raksturo specifisku stāvokli, kad iekaisis cīpslu apvalks jeb sinoviālais apvalks) un cīpslu plīsumi (ziņoti 14 gadījumi).

Visbiežāk ziņotās tendinīta un saistīto terminu vietas bija plecs (24), Ahileja cīpsla (12), elkonis (7), cita vieta (<3) un neprecizēta vieta (18). Tas būtiski atšķiras no zāļu informācijā norādītajiem datiem (tikai pirksts).

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu apstākļos iegūto informāciju, ir ziņots par 17 (0,7 %) tendinīta gadījumiem (salīdzinot ar 2 jeb 0,2 % placebo grupā), kas norāda uz atšķirību starp grupām pētījumā *MA17*. Saskaņā ar citiem rezultātiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros savstarpēji salīdzināja pacientu ārstēšanu ar letrozolu, anastrozolu vai tamoksifēnu (pētījumi *BIG 1-98* un *FACE*), cīpslu bojājumi varētu būt zāļu klases efekts ar biežāku sastopamību, lietojot letrozolu, nekā ar citus hormonterapijas līdzekļus.

Zinātniskajās publikācijās 8 rakstos ziņots par cīpslu bojājumiem (atsauces avoti Nr. 45; 46; 50–55). *Mitsimponas et al.* rakstā minēti 3 gadījumi ar sievietēm pēcmenopauzes vecumā ar hormonreceptoru pozitīvu krūts vēzi, kurām radās tendinopātijas vai muskuļu cīpslu plīsums (visos gadījumos ar lokalizāciju virsšķautnes muskulī (m. supraspinatus) jeb rotatoru manžetē), saņemot prethormonālo ārstēšanu ar letrozolu. Autori neatrada nekādu citu skaidrojumu vai riska faktorus, izņemot letrozolu. *Kirchgesner et al.* rakstā autori aromatāzes inhibitoru izraisīto toksisko ietekmi uz cīpslām raksturo kā zāļu klases efektu. Autori apsprieda patofizioloģisko mehānismu ar estrogēna receptoriem griezējmuskuļu starpslānī un stiprinātājsaitēs, kas izskaidro novērotās cīpslu izmaiņas.

Pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, PRAC secināja, ka ir jāatjaunina zāļu informācija (zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcijas 2. un 4. punkts), norādot tādas zāļu izraisītas nevēlamās blakusparādības kā tendinīts (ar biežumu "retāk") un cīpslu plīsums (ar biežumu "reti"), lai veselības aprūpes speciālistus un pacientus informētu par šiem riskiem.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par letrozolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur letrozolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur letrozolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Ieteicams veikt šādas izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas kā aktīvo vielu satur letrozolu (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Tendinīts un cīpslu plīsums

Var rasties tendinīts un cīpslu plīsums (retos gadījumos). Pacienti ir cieši jānovēro un jāuzsāk atbilstoši pasākumi (piemēram, imobilizācija) ar skarto cīpslu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā
--

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<u>Retāk</u>	<u>Tendinīts</u>
<u>Reti</u>	<u>Cīpslu plīsums</u>

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

- 2. punkts

Letrozols var izraisīt cīpslu iekaisumu vai cīpslu traumas (skatīt 4. punktu). Ja Jums rodas cīpslu sāpju vai pietūkuma pazīmes, atpūtiniet sāpošo vietu un sazinieties ar savu ārstu.

- 4. punkts

Retāk – cīpslu iekaisums jeb tendinīts (saistaudi, kas savieno muskulus ar kauliem)

Reti – cīpslu (saistaudi, kas savieno muskuļus ar kauliem) plīsums

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2019. gada jūnija CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2019. gada 11. augusts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 10. oktobris