

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal letrozole, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Tendonite u qtugħ tal-għerq:

L-MAHs irrevedew każijiet ta' disturbi tal-għerq [HLT], u l-biċċa l-kbira tal-każijiet (66%) kienu tenosinovite fl-id (ebusija u llokkjar ta' saba' (trigger finger)), li diġà hija elenkata fl-SmPC u l-PL ta' letrozole.

Minn wara t-tqegħid fis-suq, instabu b'mod kumulattiv total ta' 77 każ li jiddeskrivu tendinopatiji differenti minbarra tenosinovite fl-id (każ wieħed jista' jiġi inkluż f'PT differenti; **tendonite** (47), tenosinovite (22), **Qtugħ tal-għerq** (14), Disturbi tal-għerq (14)), Uġiġh fl-għerq (8), Epikondilite/Minkeb tat-tennis (5), Korrimment fl-għerq (3), Kalċifikazzjoni tal-għerq (2), Kontrazzjoni tendinuża (1)).

Fil-qosor, il-biċċa l-kbira tat-tendinopatiji identifikati (minbarra tenosinovite tal-id) kienu **tendonite** (47 każ, li jkopru t-tenosinovite ta' terminu dejjaq, li tiddeskrivi kondizzjoni speċifika tal-infjammazzjoni tal-għant (sinovju) ta' madwar l-għeruq), u qtugħ tal-għerq (14-il każ irrappurtati).

Is-siti li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni ta' tendonite u termini assoċjati kienu spalla (24), għerq ta' Achilles (12), minkeb (7), oħrajn (<3) u mhux speċifikat (18). Dan ivarja sostanzjalment mill-informazzjoni disponibbli fl-informazzjoni dwar il-prodott (saba' biss).

Abbażi tal-informazzjoni miġbura fl-ambjent tal-provi kliniċi, ġew irrappurtati 17 (0.7%)-il każ ta' tendonite (kontra 2 fil-grupp tal-placebo, 0.2%), li jissuggerixxu differenza bejn il-gruppi fl-istudju MA17. Abbażi ta' riżultati oħra mill-provi kliniċi, li fihom il-pazjenti ġew ikkurati b'letrozole kontra anastrozole jew tamoxifen (l-istudju BIG 1-98 u FACE), id-disturbi tal-għerq jistgħu jkunu effett tal-klassi, bl-oġġla inċidenza li ġiet irrappurtata b'letrozole kontra ormonoterapiji oħra.

Mil-letteratura, 8 artikli rrappurtaw disturbi tal-għerq (ref 45; 46; 50-55). Fl-artiklu minn Mitsimponas *et al.*, 3 każijiet ta' nisa li għaddew mill-menopawża b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon, li esperjenzaw tendinopatija jew qtugħ tal-għerq tal-muskolu (lokalità Supraspinatus jiġifieri cuff li jdur fil-każijiet kollha) taħt kura antiormonali b'letrozole. Ma ġiet identifikata l-ebda spjegazzjoni oħra jew fattur ta' riskju minbarra letrozole mill-awturi. Fl-artiklu minn Kirchgesner *et al.*, l-awturi ddeskrivew tossiċità tal-għerq tal-inibituri ta' aromatażi bħala effett tal-klassi. Dawn iddiskutew il-mekkaniżmu fiżjopatoloġiku bil-preżenza ta' riċetturi tal-estrogeni fis-saff intermedju tal-paljolli u r-retinakula li jista' jispjega t-tibdil fl-għeruq osservat.

Abbażi tal-evidenza disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li aġġornament għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC, u sezzjonijiet 2 u 4 tal-Fuljett ta' tagħrif) huwa ġġustifikat fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi għal medicina tendonite (frekwenza mhux komuni) u qtugħ tal-għerq (frekwenza rari) biex jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti dwar dawn ir-riskji.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal letrozole s-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom letrozole mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom letrozole huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Huwa rakkomandat it-tibdil li ġej fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva letrozole (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~):

SmPC:

- Sezzjoni 4.4

Tendonite u qtugħ tal-għerq

Tista' ssehh tendonite u qtugħ tal-għerq (rari). Għandu jinbeda monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti u miżuri xierqa (eż. immobilizzazzjoni) għall-għerq affettwat (ara sezzjoni 4.8).

- Sezzjoni 4.8

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<u>Mhux komuni</u>	<u>Tendonite</u>
<u>Rari</u>	<u>Qtugħ tal-għerq</u>

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

- Sezzjoni 2

Letrozole jista' jikkawża infjammazzjoni fl-għeruq jew korriment tal-għerq (ara sezzjoni 4). Ma' kwalunkwe sinjal ta' uġiġħ jew nefha fl-għerq - serraħ il-parti li tuġġhek u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

- Sezzjoni 4

Mhux komuni - infjammazzjoni ta' għerq jew tendonite (tessuti konnettivi li jgħaqqdu l-muskoli mal-għadam)

Rari - qtugħ ta' għerq (tessuti konnettivi li jgħaqqdu l-muskoli mal-għadam)

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ġunju 2019
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11/08/2019
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	10/10/2019