

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących letrozolu, wnioski naukowe są następujące:

Zapalenie i zerwanie ścięgien

Podmioty odpowiedzialne dokonały przeglądu przypadków chorób ścięgien [**High Level Terms (HLTs)**]. Większość przypadków (66%) dotyczyła zapalenia pochewki ścięgna ręki, które jest wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta produktów zawierających letrozol.

Wśród danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu znaleziono 77 przypadków różnych tendinopatii innych niż zapalenie pochewki ścięgna ręki [poszczególne przypadki mogły być przypisane do różnych terminów preferowanych; **zapalenie ścięgna** (47), zapalenie pochewki ścięgna (22), **zerwanie ścięgna** (14), zaburzenia ścięgna (14), ból ścięgna (8), zapalenie nadkłykci (łokieć tenisisty) (5), uraz ścięgna (3), zwapnienia w obrębie ścięgna (2), przykurcz ścięgna (1)].

Ogółem większość opisanych przypadków tendinopatii (innych niż zapalenie pochewki ścięgna ręki) dotyczyła **zapalenia ścięgna** [47 przypadków, obejmujących węższy termin „zapalenie pochewki ścięgna”, określający stan zapalny otoczki (pochewki) otaczającej ścięgno] oraz zerwania ścięgna (14 przypadków).

Zwykle zgłaszanym umiejscowieniem zapalenia ścięgna i powiązanych jednostek chorobowych były: bark (24), ścięgno Achillesa (12), łokieć (7), inne (<3) oraz nie podano (18). Różni się to zasadniczo od treści uwzględnionych w drukach informacyjnych (wymieniono tam jedynie palce).

Na podstawie informacji zebranych w przebiegu badań klinicznych stwierdzono 17 (0,7%) przypadków zapalenia ścięgna [w porównaniu z 2 w grupie placebo (0,2%)], co wskazuje na wystąpienie różnicy między grupami w badaniu MA17. Wyniki innych badań klinicznych letrozolu w porównaniu z anastrozolem lub tamoksyfenem (badania: BIG 1-98 oraz FACE) wskazują, że zaburzenia ścięgien mogą być typowe dla całej grupy leków (tzw. efekt klasy), przy czym najwyższą częstość spośród wszystkich rodzajów hormonoterapii obserwowano u pacjentek leczonych letrozolem.

W literaturze przedmiotu zaburzenia ścięgien opisywano w 8 artykułach (poz. 45, 46, 50–55). Mitsimponas *i wsp.* opisali 3 przypadki tendinopatii lub zerwania ścięgien mięśni (wszystkie przypadki dotyczyły mięśnia nadgrzebieniowego, tj. stożka rotatorów) u kobiet po menopauzie z rakiem sutka zawierającym receptory hormonalne, będących w trakcie leczenia przeciwhormonalnego letrozolem. Autorzy nie odnotowali innego wytłumaczenia ani innych niż stosowanie letrozolu czynników ryzyka. Kirghesner *i wsp.* opisują uszkodzenia ścięgien u osób leczonych inhibitorami aromatazy jako działanie typowe dla tej grupy leków. Autorzy omówili mechanizm patofizjologii – występowanie receptorów estrogenowych w warstwie pośredniej blozków i troczków, co może tłumaczyć obserwowane zmiany w obrębie ścięgien.

Na podstawie dostępnych dowodów komitet PRAC uznał, że uzasadniona jest aktualizacja druków informacyjnych (punkty 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz punkt 2 i 4 Ulotki dla pacjenta) w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: zapalenie ścięgna (częstość występowania: niezbyt często) oraz zerwanie ścięgna (częstość występowania: rzadko) w celu poinformowania o tych zagrożeniach pracowników opieki zdrowotnej oraz pacjentów.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących letrozolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających letrozol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające letrozol są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną letrozol (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Zapalenie i zerwanie ścięgna

Może wystąpić zapalenie i zerwanie (rzadko) ścięgna. Należy starannie kontrolować stan zdrowia pacjentek i zastosować odpowiednie środki (np. unieruchomienie) dotyczące zajętego ścięgna (patrz punkt 4.8).

- Punkt 4.8

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
--

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<u>Niezbyt często</u>	<u>Zapalenie ścięgna</u>
<u>Rzadko</u>	<u>Zerwanie ścięgna</u>

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

- Punkt 2

Letrozol może powodować stan zapalny lub uszkodzenia ścięgna (patrz punkt 4). Jeśli u pacjentki wystąpi ból lub obrzęk ścięgna, należy odciążyć bolesne miejsce i skontaktować się z lekarzem.

- Punkt 4

Niezbyt często – zapalenie ścięgna (tkanki miękkiej łączącej mięśnie i kości)

Rzadko – zerwanie ścięgna (tkanki miękkiej łączącej mięśnie i kości)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. sierpnia 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10. października 2019 r.