

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o letrozol, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendinite e rutura de tendão:

Os titulares das AIM analisaram casos de distúrbios tendinosos [HLT], tendo a maioria dos casos (66%) correspondido a tenossinovites nas mãos (dedo em gatilho), que já se encontram referenciados no RCM e no FI de letrozol.

No período pós-comercialização, foram registados cumulativamente 77 casos que descreviam diferentes tendinopatias, além da tenossinovite nas mãos [um caso poderia ser incluído num PT diferente; **tendinite** (47), tenossinovite (22), **rutura de tendão** (14), distúrbios tendinosos (14), dor de tendão (8), epicondilite/cotovelo de tenista (5), lesão tendinosa (3), calcificação de tendão (2), contratura tendinosa (1)].

Em resumo, a maioria das tendinopatias identificadas (sem ser a tenossinovite das mãos) correspondia a **tendinites** [47 casos, abrangendo o termo específico tenossinovite, que descreve uma situação específica de inflamação da bainha (sinovial) que envolve os tendões] e rutura de tendão (14 casos notificados).

As áreas mais comuns em que foram reportados casos de tendinite e outros termos associados foram o ombro (24), o tendão de Aquiles (12), o cotovelo (7), outro (<3) e não especificado (18). Esta informação difere consideravelmente dos dados disponíveis na informação do produto (que refere apenas o dedo).

Com base na informação recolhida no âmbito de ensaios clínicos, foram notificados 17 (0,7%) casos de tendinite (*versus* 2 no grupo de placebo, 0,2%), sugerindo uma diferença entre os grupos no estudo MA17. Com base noutros resultados de ensaios clínicos, em que os doentes foram tratados com letrozol *versus* anastrozol ou tamoxifeno (estudo BIG 1-98 e FACE), os distúrbios tendinosos podem corresponder a um efeito de classe, com uma maior incidência notificada com letrozol *versus* outras hormonoterapias.

Na literatura analisada, 8 artigos reportaram distúrbios tendinosos (ref. 45; 46; 50-55). No artigo de Mitsimponas *et al.*, são referidos 3 casos de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama com recetores hormonais positivos, que apresentaram tendinopatia ou rutura de tendão muscular (tendão supraespinhoso, ou seja, coifa dos rotadores em todos os casos) quanto submetidas a terapia anti-hormonal com letrozol. Os autores não identificaram quaisquer outras explicações ou fatores de risco para além do letrozol. No artigo de Kirchgesner *et al.*, os autores descrevem a toxicidade dos inibidores da aromatase para os tendões como um efeito de classe. Além disso, estudam o mecanismo fisiopatológico com a presença de recetores de estrogénio na camada intermédia das polias e dos retináculos, que poderá explicar as alterações observadas ao nível dos tendões.

Com base na evidência disponível, o PRAC concluiu que é necessário atualizar a informação do medicamento (secções 4.4 e 4.8 do RCM, e secções 2 e 4 do Folheto Informativo) no que diz respeito às reações adversas medicamentosas «tendinite» (pouco frequente) e «rutura de tendão» (rara) para informar os profissionais de saúde e os doentes acerca destes riscos.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao letrozol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) letrozol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm letrozol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Recomendam-se as seguintes alterações à informação do medicamento referente a todos os medicamentos que contêm a substância ativa letrozol (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~):

RCM

- Secção 4.4

Tendinite e rutura de tendão

Podem ocorrer casos de tendinite e rutura de tendão (rara). Deve ser efetuada uma monitorização atenta dos doentes e devem ser tomadas medidas apropriadas (por ex. imobilização) relativamente ao tendão afetado (ver secção 4.8).

- Secção 4.8

Tabela de reações adversas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<u>Pouco frequentes</u>	<u>Tendinite</u>
<u>Raras</u>	<u>Rutura de tendão</u>

Folheto informativo: Informação para o doente

- Secção 2

O letrozol pode causar inflamação ou lesões nos tendões (ver secção 4). Na presença de qualquer sinal de dor ou inchaço nos tendões, coloque em repouso a área dolorosa e contacte o seu médico.

- Secção 4

Pouco frequentes – inflamação de um tendão ou tendinite (tecidos conjuntivos que ligam os músculos aos ossos)

Raros – rutura de um tendão (tecidos conjuntivos que ligam os músculos aos ossos)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de agosto de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de outubro de 2019