

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru letrozol, concluziile științifice sunt următoarele:

Tendinită și ruptură de tendon:

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au reevaluat cazurile de afecțiuni ale tendonului [HLT], iar majoritatea dintre acestea (66 %) au fost de tenosinovită palmară (deget în resort), care este deja menționată în RCP-ul și în prospectul pentru letrozol.

Din informațiile apărute ulterior punerii pe piață au fost extrase în total 77 de cazuri, care descriu cumulativ diferite tendinopatii altele decât tenosinovita palmară [un caz a putut fi încadrat la un alt termen preferat; **tendinită** (47), tenosinovită (22), **ruptură de tendon** (14), afecțiuni ale tendonului (14), durere a tendonului (8), epicondilită/bursită radiohumerală (5), leziune a tendonului (3), calcifiere a tendonului (2), contractură tendinoasă (1)].

În rezumat, majoritatea tendinopatiilor identificate (altele decât tenosinovita palmară) au fost **tendinite** [47 de cazuri, printre care și termenul restrâns de tenosinovită, care descrie o afecțiune specifică de inflamare a tecii conjunctive (sinoviale) care învelește tendoanele] și rupturi de tendon (14 cazuri raportate).

Cele mai frecvent raportate locuri de apariție pentru tendinită și termenii asociați au fost umărul (24), tendonul lui Ahile (12), cotul (7), altele (< 3) și nespecificate (18). Acestea diferă substanțial de informațiile disponibile în informațiile referitoare la medicament (în care se menționează doar degetul).

Pe baza informațiilor colectate din studiile clinice, au fost raportate 17 cazuri de tendinită (adică 0,7 %) (față de 2 în grupul placebo, adică 0,2 %), ceea ce sugerează o diferență între grupurile din studiul MA17. Pe baza altor rezultate obținute din studii clinice în care pacienții au fost tratați cu letrozol comparativ cu anastrozol sau tamoxifen (studiile BIG 1-98 și FACE), afecțiunile tendonului pot fi un efect de clasă, cea mai mare incidență fiind raportată în asociere cu letrozol față de alte terapii hormonale.

În literatura de specialitate, 8 articole au raportat afecțiuni ale tendoanelor (ref. 45; 46; 50-55). În articolul lui Mitsimponas *et al.* apar 3 cazuri de femei în postmenopauză cu cancer de sân cu receptori hormonal pozitivi, care au suferit tendinopatie sau ruptură de tendon (localizată în toate cazurile la nivel supraspinos, adică al coafei rotatorilor) și care se aflau sub tratament antihormonal cu letrozol. Autorii nu au identificat alte explicații sau factori de risc în afara tratamentului cu letrozol. În articolul lui Kirchgesner *et al.*, autorii descriu toxicitatea inhibitorilor de aromatază asupra tendoanelor ca fiind un efect de clasă. Ei au luat în discuție mecanismul fiziopatologic asociat cu prezența receptorilor de estrogen în stratul intermediar al trohleelelor și retinaculelor, care poate explica modificările de tendoane observate.

Pe baza dovezilor disponibile, PRAC a concluzionat că se justifică o actualizare a informațiilor referitoare la medicament (punctele 4.4 și 4.8 din RCP și punctele 2 și 4 din prospect) cu privire la reacțiile adverse tendinită (mai puțin frecventă) și ruptură de tendon (cu frecvență rară), în scopul informării profesioniștilor din domeniul sănătății și al pacienților cu privire la aceste riscuri.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru letrozol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin letrozol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin letrozol, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitantul/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare poziția CMDh în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Se recomandă următoarele modificări la informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin substanța activă letrozol (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~):

RCP

- Punctul 4.4

Tendinită și ruptură de tendon

Pot apărea tendinite și rupturi de tendon (rar). Trebuie inițiate monitorizarea atentă a pacienților și măsuri adecvate (de exemplu, imobilizare) pentru tendonul afectat (vezi pct. 4.8).

- Punctul 4.8

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Tendinită</u>
<u>Rare</u>	<u>Ruptură de tendon</u>

Prospect: Informații pentru pacient

- Punctul 2

Letrozolul poate cauza inflamația tendoanelor sau leziuni ale tendoanelor (vezi pct. 4). La orice semn de durere sau umflare a tendonului – asigurați repausul zonei dureroase și adresati-vă medicului dumneavoastră.

- Punctul 4

Mai puțin frecvente – inflamarea unui tendon sau tendinită (țesuturi conjunctive care leagă mușchii de oase)

Rare – ruptura unui tendon (țesuturi conjunctive care leagă mușchii de oase)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 august 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 octombrie 2019