

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre letrozol sú vedecké závery nasledovné:

Tendinitída a pretrhnutie šľachy:

Držiteľia rozhodnutia o registrácii preskúmali prípady porúch šliach. Vo väčšine prípadov (66 %) išlo o tenosynovitídu ruky (skákový/lúpavý prst), ktorá je už v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho letrozol a v písomnej informácii pre používateľa uvedená.

Po uvedení lieku na trh bolo kumulatívne zistených celkovo 77 prípadov s rôznymi tendinopatiami, inými ako je tenosynovitída ruky [jeden prípad je možné zahrnúť do iného preferovaného termínu; **tendinitída** (47), tenosynovitída (22), **pretrhnutie šľachy** (14), poruchy šliach (14), bolesť šľachy (8), epikondylitída/tenisový lakeť (5), poranenie šľachy (3), kalcifikácia šľachy (2), kontraktúra šľachy (1)].

V skratke, vo väčšine zistených tendinopatií (iných ako tenosynovitída ruky) išlo o **tendinitídu** [47 prípadov, zahŕňajúcich úzky pojem tenosynovitídy, ktoré opisujú špecifický stav zápalu pošvy (synovia) obklopujúcej šľachy] a pretrhnutie šľachy (14 nahlásených prípadov).

Podľa hlásení sa tendinitída a súvisiace názvy porúch často vyskytovali na ramene (24), Achillovej šľache (12), lakti (7), iných miestach (< 3) a nešpecifikovaných miestach (18). Tieto informácie sa výrazne líšia od informácií, ktoré sú k dispozícii v informáciách o liekoch (len prst).

Na základe informácií zhromaždených v klinických skúškach bolo hlásených 17 (0,7 %) prípadov tendinitídy [oproti 2 v skupine, ktorá dostávala placebo, (0,2 %)], čo poukazuje na rozdiel medzi skupinami v štúdiu MA17. Na základe iných výsledkov klinických skúšaní, v ktorých boli pacienti liečení letrozolom oproti anastrozolu alebo tamoxifenu (štúdiá BIG 1-98 a FACE), môže byť porucha šliach účinkom tejto triedy liečiv, pričom najvyšší výskyt bol v porovnaní s inými hormonálnymi liečbami hlásený v prípade letrozolu.

V literatúre boli poruchy šliach zmienené v 8 článkoch (ref. 45; 46; 50 – 55). V článku od Mitsimponas *et al.* sa uvádzajú tri prípady žien po menopauze s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory, u ktorých sa v rámci antihormonálnej liečby s letrozolom objavila tendinopatia alebo pretrhnutie svalových šliach (vo všetkých prípadoch v oblasti supraspinátus, t. j. rotátorovej manžety). Autori okrem letrozolu neidentifikovali žiadne iné vysvetlenie ani rizikové faktory. V článku od Kirchesner *et al.* autori opisujú šľachovú toxicitu inhibítorov aromatázy ako účinok tejto triedy liečiv. Venovali sa fyziopatologickému mechanizmu s prítomnosťou receptorov estrogénu v prostrednej vrstve kĺbovej plochy (trochlea) a väzivového pruhu, čo môže vysvetľovať zmeny pozorovaných šliach.

Na základe dostupných dôkazov dospel PRAC k záveru, že aktualizácia informácií o liekoch (časti 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku a časti 2 a 4 písomnej informácie pre používateľa) je opodstatnená, pokiaľ ide o nepriaznivé reakcie lieku, konkrétne tendinitídu (s menej častou frekvenciou) a pretrhnutie šľachy (so zriedkavou frekvenciou), aby boli o týchto rizikách informovaní zdravotnícki pracovníci a pacienti.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre letrozol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) letrozol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce letrozol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku obsahujúceho letrozol majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~):

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Tendinitída a pretrhnutie šľachy

Môže sa vyskytnúť tendinitída a (v zriedkavých prípadoch) pretrhnutie šľachy. Pacientov je potrebné pozorne sledovať a v prípade postihnutia šľachy je potrebné prijať primerané opatrenia (napr. šľachu imobilizovať) (pozri časť 4.8).

- Časť 4.8

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<u>Menej časté</u>	<u>Tendinitída</u>
<u>Zriedkavé</u>	<u>Pretrhnutie šľachy</u>

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Letrozol môže spôsobiť zápal alebo poranenie šliach (pozri časť 4). V prípade akéhokoľvek prejavu bolesti alebo opuchu udržiavajte bolestivú oblasť v pokoji a vyhľadajte lekára.

- Časť 4

Menej časté – zápal šľachy alebo tendinitída (spojivové tkanivá, ktorými sa svaly spájajú s kosťami)

Zriedkavé – pretrhnutie šľachy (spojivové tkanivá, ktorými sa svaly spájajú s kosťami)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. august 2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. október 2019