

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za letrozol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Tendinitis in pretrganje kite:

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so pregledali primere poškodb kit [izraz visoke ravni]; v večini primerov (66 %) je šlo za tenosinovitis v dlani (sprožilni prst), ki je že naveden v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo za letrozol.

V obdobju trženja so skupaj našli 77 primerov, pri katerih so bile razen tenosinovitisa v dlani opisane različne tendinopatije (en primer je lahko vključen pod različne prednostne izraze; **tendinitis** (47), tenosinovitis (22), **pretrganje kite** (14), kitne motnje (14), bolečina v kiti (8), epikondilitis/teniški komolec (5), poškodba kite (3), kalcifikacija kite (2), kontraktura kite (1)).

Večina najdenih tendinopatij (z izjemo tenosinovitisa v dlani) je torej zajemala **tendinitis** (47 primerov, ki obsegajo ožji izraz tenosinovitis, s čimer opisujemo posebno stanje vnetja ovojnice (sinovije), ki obdaja kite) in pretrganje kite (14 primerov, o katerih so poročali).

Mesta, na katerih so pogosto poročali o tendinitisu in povezanih izrazih, so bila rama (24), ahilova tetiva (12), komolec (7), drugo (< 3) in neopredeljeno (18). To se precej razlikuje od razpoložljivih podatkov, navedenih v informacijah o zdravilu (samo prst).

Na podlagi zbranih informacij v kliničnih preskušanjih so poročali o 17 (0,7 %) primerih tendinitisa (v primerjavi z 2 primeroma v skupini, ki je prejela placebo, kar je 0,2 %), kar kaže na razliko med skupinama v študiji MA17. Na podlagi drugih rezultatov iz kliničnih preskušanj, v katerih so bolniki prejeli letrozol v primerjavi z anastrozolum ali tamoksifenom (študiji BIG 1-98 in FACE), so kitne motnje lahko učinek skupine zdravil, pri čemer so o največji pojavnosti v primerjavi z drugimi hormonskimi zdravili poročali pri letrozolu.

V osmih člankih iz literature poročajo o poškodbah kit (ref. 45; 46; 50-55). V članku avtorjev Mitsimponas idr. so poročali o treh ženskah po menopavzi z rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji, pri katerih se je med protihormonskim zdravljenjem z letrozolom pojavila tendinopatija ali pretrganje mišične kite (v vseh primerih na lokaciji supraspinatusa, tj. rotatorne manšete). Avtorji razen letrozola niso našli drugega pojasnila ali dejavnikov tveganja. Avtorji Kirchgessner idr. v svojem članku opisujejo toksičnost zaviralcev aromataze za kite kot učinek razreda zdravil. Razpravljali so o fiziopatološkem mehanizmu, pri čemer bi opažene spremembe na kitah lahko pojasnili s prisotnostjo estrogenskih receptorjev v vmesni plasti retinakulov.

Na podlagi razpoložljivih dokazov je odbor PRAC zaključil, da je treba posodobiti informacije o zdravilu (poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter poglavji 2 in 4 navodila za uporabo) in vanje vključiti neželena učinka tendinitis (z neznano pogostnostjo) in pretrganje kite (z redko pogostnostjo), da se zdravstveni delavci in bolniki seznani s temi tveganji.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za letrozol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) letrozol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo letrozol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo njeno stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo učinkovino letrozol (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Tendinitis in pretrganje kite

Pojavita se lahko tendinitis in pretrganje kite (redko). Potrebno je skrbno spremljanje bolnika in uvedba ustreznih ukrepov na prizadeti kiti (npr. imobilizacija) (glejte poglavje 4.8).

- Poglavje 4.8

Preglednica neželenih učinkov

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<u>Občasni</u>	<u>tendinitis</u>
<u>Redki</u>	<u>pretrganje kite</u>

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Letrozol lahko povzroči vnetje kit ali poškodbo kit (glejte poglavje 4). Ob katerem koli znaku bolečine ali otekanja kit pustite boleči predel mirovati in se obrnite na zdravnika.

- Poglavje 4

Občasni – vnetje kite ali tendinitis (vezivno tkivo, s katerim so mišice pritrjene na kosti)

Redki – pretrganje kite (vezivno tkivo, s katerim so mišice pritrjene na kosti)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. avgust 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. oktober 2019