

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for letrozol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

### Tendinitis og seneruptur:

Indehaverne af markedsføringstilladelse gennemgik en række tilfælde af seneproblemer [højniveauterm], og de fleste af tilfældene (66 %) var seneskedehindebetændelse i hånden (springfinger), der allerede fremgår af produktresuméet og indlægssedlen for letrozol.

Efter markedsføring er der i alt konstateret 77 tilfælde, som beskriver forskellige tendinopatier, ud over seneskedehindebetændelse i hånden (ét tilfælde kunne medtages under forskellige foretrukne termer); **tendinitis** (47), seneskedehindebetændelse (22), **seneruptur** (14), seneproblemer (14)), senesmerter (8), epicondylitis/tennisalbue (5), seneskade (3), seneforkalkning (2), senekontraktur (1)).

Samlet set var de fleste af de konstaterede tendinopatier (ud over seneskedehindebetændelse i hånden) **tendinitis** (47 tilfælde, som dækker over den snævre term seneskedehindebetændelse, der beskriver en specifik betændelse af den hinde (synovialhinden), der omgiver senerne) og seneruptur (14 rapporterede tilfælde).

De hyppigst rapporterede områder med tendinitis og relaterede termer var skuldrene (24), akillesenerne (12), albuerne (7), andre steder (< 3) og ikkесpecificerede steder (18). Dette er en væsentlig afvigelse i forhold til oplysningerne i produktinformationen (kun i fingrene).

På grundlag af oplysningerne fra kliniske forsøg er der rapporteret 17 (0,7 %) tilfælde af tendinitis (sammenholdt med 2 i placebogruppen (0,2 %)), hvilket tyder på en forskel mellem grupperne i MA17-studiet. Ud fra andre resultater fra kliniske forsøg, hvor patienterne er blevet behandlet med letrozol sammenholdt med anastrozol eller tamoxifen (studie BIG 1-98 og FACE), kan seneproblemer være en klasseeffekt, med den højeste incidens rapporteret for letrozol i forhold til andre hormonbehandling.

Der er i litteraturen fundet 8 artikler omhandlende seneproblemer (ref. 45, 46 og 50-55). Artiklen af Mitsimponas *et al.* omhandler 3 tilfælde hos postmenopausale kvinder med hormon-receptorpositiv brystkræft, der oplevede tendinopati eller ruptur af en muskels senefæste (supraspinatus, dvs. rotatorcuff, i alle tilfælde) under antihormonal behandling med letrozol. Forfatterne fandt ikke andre forklaringer eller risikofaktorer ud over letrozol. Kirchengesner *et al.* beskriver i deres artikel aromatasehæmmers toksiske virkning på sener som en klasseeffekt. Forfatterne drøftede den fysiopatologiske mekanisme med tilstedeværelse af østrogenreceptorer i det mellemste lag i strækkesenerne og retinaculum, som kan forklare de observerede seneforandringer.

På grundlag af den tilgængelige evidens konkluderede PRAC, at der er behov for en opdatering af produktinformationen (pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet og punkt 2 og 4 i indlægssedlen) med hensyn til bivirkningerne tendinitis (hyppighed "ikke almindelig") og seneruptur (hyppighed "sjældent") for at gøre sundhedspersoner og patienter opmærksomme på disse risici.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for letrozol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder letrozol, forbliver uændret, under forudsætning af at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende letrozol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**

Følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof letrozol, anbefales (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning):

#### **Produktresumé**

- Pkt. 4.4

#### **Tendinitis og seneruptur**

**Tendinitis og senerupturer kan (i sjældne tilfælde) forekomme. Tæt overvågning af patienterne og passende foranstaltninger for den berørte sene (f.eks. immobilisering) skal iværksættes (se pkt. 4.8).**

- Pkt. 4.8

|                            |
|----------------------------|
| Oversigt over bivirkninger |
|----------------------------|

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Knogler, led, muskler og bindevæv |                          |
| <b><u>Ikke almindelig</u></b>     | <b><u>Tendinitis</u></b> |
| <b><u>Sjælden</u></b>             | <b><u>Seneruptur</u></b> |

#### **Indlægsseddel: Information til patienten**

- Punkt 2

**Letrozol kan forårsage betændelse eller skader i sener (se punkt 4). Ved tegn på senesmerter eller hævelse skal du hvile det smertefulde område og kontakte din læge.**

- Punkt 4

**Ikke almindelig — senebetændelse, også kaldet tendinitis (bindevæv, der forbinder musklerne til knoglerne)**

**Sjælden — seneruptur (bindevæv, der forbinder musklerne til knoglerne)**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

|                                                                                                                         |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde juni 2019 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 11. august 2019     |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 10. oktober 2019    |