

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Letrozol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Tendonitis und Sehnenriss:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüften Fälle von Erkrankungen der Sehnen [HLT, Begriffe Hoher Ebene]; bei den meisten Fällen (66 %) handelte es sich um Tenosynovitis der Hand (schnellender Finger), die bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage von Letrozol aufgeführt ist.

Nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels wurden insgesamt 77 Fälle erfasst, die unterschiedliche Tendinopathien beschrieben, bei denen es sich nicht um eine Tenosynovitis der Hand handelte (ein Fall konnte mehr als einen Bevorzugten Begriffe (PT) beinhalten; **Tendonitis** (47), Tenosynovitis (22), **Sehnenriss** (14), Sehnenenerkrankungen (14), Sehnenbeschmerzen (8), Epicondylitis/Tennisellbogen (5), Sehnenverletzung (3), Sehnenverkalkung (2), Sehnenkontraktur (1)).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die meisten der identifizierten Tendinopathien (mit Ausnahme von Tenosynovitis der Hand) **Tendonitis** (47 Fälle, die den eng gefassten Begriff Tenosynovitis abdecken, der eine spezifische Entzündungserkrankung der Sehnenhülle (Synovium) beschreibt) und Sehnenriss (14 gemeldete Fälle) waren.

Die häufig berichteten Stellen der Tendonitis und zugehöriger Begriffe waren Schulter (24), Achillessehne (12), Ellenbogen (7), sonstige (< 3) und nicht spezifiziert (18). Dies unterscheidet sich erheblich von den in der Produktinformation angegebenen Informationen (nur Finger).

In klinischen Prüfungen wurden 17 (0,7 %) Fälle von Tendonitis gemeldet, im Vergleich zu 2 in der Placebogruppe (0,2 %) was auf einen Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie MA17 schließen lässt. Basierend auf anderen Ergebnissen aus klinischen Prüfungen, in denen Patienten mit Letrozol im Vergleich zu Anastrozol bzw. Tamoxifen behandelt wurden (Studien BIG 1-98 und FACE), könnte es sich bei Sehnenenerkrankungen um einen Klasseneffekt handeln, wobei die höchste Inzidenz bei Anwendung von Letrozol im Vergleich zu anderen Hormontherapien gemeldet wurde.

In der Literatur berichteten 8 Artikel über Sehnenenerkrankungen (Ref. 45; 46; 50-55). Im Artikel von Mitsimponas *et al.* wurden 3 Fälle von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs beschrieben, bei denen unter Antihormontherapie mit Letrozol eine Tendinopathie oder ein Muskelsehnenriss (in allen Fällen am Supraspinatus, d. h. an der Rotatorenmanschette) auftrat. Außer Letrozol wurden von den Autoren keine anderen Erklärungen oder Risikofaktoren identifiziert. Im Artikel von Kirchgessner *et al.* beschreiben die Autoren eine Sehnentoxizität von Aromatasehemmern als Klasseneffekt. Sie erörterten den pathophysiologischen Mechanismus bei Vorliegen von Östrogenrezeptoren in der Zwischenschicht zwischen der Rotatorenintervallschlinge und den Haltebändern, mit dem sich die beobachteten Veränderungen der Sehnen möglicherweise erklären lassen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass eine Aktualisierung der Produktinformation (Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage) im Hinblick auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen Tendonitis (Häufigkeit „gelegentlich“) und Sehnenriss (Häufigkeit „selten“) gerechtfertigt ist, um medizinisches Fachpersonal und Patienten über diese Risiken zu informieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Letrozol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Letrozol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Letrozol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Es werden die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Letrozol enthalten, empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Tendonitis und Sehnenriss

Tendonitis und Sehnenrisse (selten) können auftreten. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden und geeignete Maßnahmen (z. B. Immobilisierung) für die betroffene Sehne eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8.).

- Abschnitt 4.8

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
--

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<u>Gelegentlich</u>	<u>Tendonitis</u>
<u>Selten</u>	<u>Sehnenriss</u>

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

- Abschnitt 2

Letrozol kann eine Entzündung der Sehnen oder eine Sehnenverletzung verursachen (siehe Abschnitt 4). Wenn Anzeichen für Sehnenschmerzen oder -schwellungen auftreten, stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Gelegentlich – Entzündung einer Sehne (Tendonitis)

Selten – Riss einer Sehne

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. August 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Oktober 2019