

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para letrozol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Tendinitis y rotura tendinosa:

Los TAC revisaron casos de trastornos tendinosos (HLT, por sus siglas en inglés) y la mayoría de los casos (66 %) consistieron en tenosinovitis de la mano (dedo en gatillo), que ya se cita en la ficha técnica y el prospecto de letrozol.

Tras la comercialización, se identificaron de forma acumulada un total de 77 casos que describen diferentes tendinopatías distintas a la tenosinovitis de la mano (un caso podría incluirse en TP diferentes; **tendinitis** (47), tenosinovitis (22), **rotura tendinosa** (14), trastornos tendinosos (14)), dolor tendinoso (8), epicondilitis/codo de tenista (5), lesión tendinosa (3), calcificación tendinosa (2), contractura tendinosa (1)).

En resumen, la mayoría de las tendinopatías identificadas (aparte de la tenosinovitis de la mano) fueron **tendinitis** (47 casos, que abarcan el término reducido tenosinovitis, que describe un proceso específico de inflamación de la vaina (membrana sinovial) que rodea los tendones) y rotura tendinosa (14 casos notificados).

Las localizaciones de la tendinitis notificadas de manera habitual y los términos asociados fueron hombros (24), tendón de Aquiles (12), codo (7), otras (< 3) y no especificada (18). Esto difiere de manera considerable de la información disponible en la información sobre el producto (solo el dedo).

A partir de la información recogida en el contexto de los ensayos clínicos, se notificaron 17 (0,7 %) casos de tendinitis (frente a 2 en el grupo del placebo, 0,2 %), lo que indica una diferencia entre los grupos en el estudio MA17. Teniendo en cuenta otros resultados de los ensayos clínicos, en los que se trató a los pacientes con letrozol frente a anastrozol o tamoxifeno (estudios BIG 1-98 y FACE), los trastornos tendinosos pueden ser un efecto de clase; la incidencia más alta se comunicó con letrozol frente a otras hormonoterapias.

En ocho artículos de bibliografía se describieron trastornos tendinosos (ref. 45; 46; 50-55). En el artículo de Mitsimponas y cols. se describieron tres casos de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos que sufrieron una tendinopatía o una rotura de tendones musculares (localización en el supraespinoso, es decir, en el manguito de los rotadores, en todos los casos) durante el tratamiento antihormonal con letrozol. Los autores no identificaron ninguna otra explicación o factor de riesgo aparte del letrozol. En el artículo de Kirchgessner y cols., los autores describen la toxicidad tendinosa de los inhibidores de la aromatasa como efecto de clase. Explican el mecanismo fisiopatológico y la presencia de receptores estrogénicos en la capa intermedia de las poleas y los retináculos, lo que puede explicar las alteraciones observadas de los tendones.

De acuerdo con los datos disponibles, el PRAC concluyó que una actualización de la información sobre el producto (secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica y secciones 2 y 4 del prospecto), en relación con las reacciones adversas de tendinitis (poco frecuentes) y rotura tendinosa (raras) para informar de estos riesgos a los profesionales sanitarios y a los pacientes, estaba justificada.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para letrozol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) letrozol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen letrozol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s) autorizado(s)
por procedimiento nacional**

Se recomienda introducir los siguientes cambios en la información sobre el producto para los medicamentos que contienen el principio activo letrozol (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~):

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Tendinitis y rotura de tendón

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (raras). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las medidas adecuadas (p. ej., inmovilización) con el tendón afectado (ver sección 4.8).

- Sección 4.8

Tabla de reacciones adversas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<u>Poco frecuentes</u>	<u>Tendinitis</u>
<u>Raras</u>	<u>Rotura de tendón</u>

Prospecto: información para el paciente

- Sección 2

El letrozol puede causar inflamación de los tendones o lesiones en los tendones (ver sección 4). Ante cualquier signo de dolor o inflamación de los tendones, ponga en reposo la zona dolorosa y póngase en contacto con su médico.

- Sección 4

Poco frecuentes - tendinitis o inflamación de un tendón (tejido conjuntivo que conecta los músculos con los huesos)

Raros - rotura de un tendón (tejido conjuntivo que conecta los músculos con los huesos)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de junio 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/08/2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/10/2019