

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt letrotsolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

### Jännetulehdus ja jännerepeämä:

Myyntiluvan haltijat arvioivat jännesairautapaukset [HLT, ylemmän tason termi], ja useimmissa tapauksissa (66 %) esiintyi käden jännetupittulehdus (napsusormi), joka on jo lueteltu letrotsolin valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa.

Myyntiin tulon jälkeen on havaittu kumulatiivisesti yhteensä 77 tapausta, joissa on kuvattu eri tendinopatioita, muita kuin käden jännetupittulehdus (yhdestä tapauksesta voitaisiin käyttää eri suositeltavaa termiä; **jännetulehdus** (47), jännetupittulehdus (22), **jännerepeämä** (14), jännesairaudet (14), jännekipu (8), epikondyliitti/tenniskyynärpää (5), jännevamma (3), janteen kalkkiutuminen (2), jännejäykistymä (1)).

Yhteenvedona voidaan todeta, että useimmat havaitut tendinopatiat (muut kuin käden jännetupittulehdukset) olivat **jännetulehduksia** (47 tapausta, kattaen kapean termin jännetupittulehdus, jolla kuvataan jännteitä ympäröivän tupen (nivelkalvon) erityistä tulehdustilaa) ja jännerepeämiä (14 tapausta raportoitu).

Yleisesti raportoituja jännetulehduksen ja muiden termien esiintymispaikkoja olivat olkapää (24), akillesjänne (12), kyynärpää (7), muu (< 3) ja määrittämätön (18). Tämä eroaa merkittävästi valmistetiedoissa olevista tiedoista (pelkkä sormi).

Kliinisissä tutkimuksissa kerättyjen tietojen perusteella raportoitiin 17 (0,7 %) jännetulehdustapausta (verrattuna kahteen tapaukseen lumeryhmässä 0,2 %), mikä viittaa ryhmien väliseen eroon MA17-tutkimuksessa. Muut tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa letrotsolia verrattiin anastrotsoliin tai tamoksifeeniin (BIG 1-98- ja FACE-tutkimukset), viittaavat siihen, että jännesairaudet saattavat olla luokkavaikutus; suurimmat esiintyvyydet raportoitiin letrotsolilla muihin hormonihoitoihin verrattuna.

Kirjallisuudessa jännesairauksia raportoitiin kahdeksassa artikkelissa (viitteet 45; 46; 50–55). Mitsimponasin *et al.* laatimassa artikkelissa esitettiin kolme tapausta postmenopausaalisista naisista, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen rintasyöpä ja joilla esiintyi tendinopatia tai lihaksen jännerepeämä (kaikissa tapauksissa supraspinatuksessa eli kiertäjäkalvosimessa), kun he saivat hormonien toimintaa estävää letrotsolihoitoa. Tekijät eivät havainneet muita selityksiä tai riskitekijöitä kuin letrotsoli. Kirchgesnerin *et al.* laatimassa artikkelissa kuvattiin jännetoksisuus aromataasin estäjien luokkavaikutuksena. He pohtivat patofysiologista mekanismia liittyen telojen ja pidäkesiteiden keskikerroksessa oleviin estrogeenireseptoreihin, mikä saattaa selittää havaitut muutokset jännteissä.

Käytettävissä olevan näytön perusteella PRAC katsoi, että valmistetietoja (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 ja pakkausselosteen kohdat 2 ja 4) on tarpeen päivittää haittavaikutusten jännetulehdus (esiintyvyys melko harvinainen) ja jännerepeämä (esiintyvyys harvinainen) suhteen, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat saavat tietää näistä riskeistä.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

Letrotsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että letrotsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin letrotsolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

Seuraavia muutoksia suositellaan letrotsolia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

#### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

#### **Jännetulehdus ja jännerepeämä**

**Jännetulehduksia ja jännerepeämiä (harvinaisia) voi esiintyä. Potilaita on seurattava tarkkaan ja asianmukaiset hoitotoimet (esim. immobilisaatio) on aloitettava affisioituneessa jännteessä (ks. kohta 4.8)**

- Kohta 4.8

|                              |
|------------------------------|
| Taulukko haittavaikutuksista |
|------------------------------|

|                                 |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Luusto, lihakset ja sidekudos   |                             |
| <b><u>Melko harvinainen</u></b> | <b><u>Jännetulehdus</u></b> |
| <b><u>Harvinainen</u></b>       | <b><u>Jännerepeämä</u></b>  |

#### **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

- Kohta 2

**Letrotsoli voi aiheuttaa jännetulehduksen tai jännevamman (ks. kohta 4). Jos jänne on kipeä tai turvonnut, lepuuta kipeätä kohtaa ja ota yhteys lääkäriin.**

- Kohta 4

**Melko harvinainen – jännetulehdus eli tendoniitti (jänteet ovat sidekudoksia, jotka liittävät lihakset luihin)**

**Harvinainen – jännerepeämä (jänteet ovat sidekudoksia, jotka liittävät lihakset luihin)**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

|                                                                                                |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kesäkuun 2019 kokous |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 11.8.2019                   |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 10.10.2019                  |