

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir letrózól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Sinabólga og sinaslit:

Markaðsleyfishafar fóru yfir tilvik er snertu sinakvilla [HLT], og flest tilvikanna (66%) voru sinaskeiðabólga í hendi (gikkfingur), sem er þegar tilgreint í SmPC og fylgiseðli fyrir letrózól.

Eftir markaðssetningu hafa smám saman bæst við samtals 77 tilvik sem lýsa mismunandi sinakvillum öðrum en sinaskeiðabólgu í hendi (eitt tilvik gat verið sett með mismunandi kjörheitum; **sinabólga** (47), sinaskeiðabólga (22), **sinaslit** (14), sinakvillar (14)), verkur í sinum (8), tennisolnbogi (5), sinameiðsl (3), sinakölkun (2), sinaherping (1)).

Í stuttu máli, flestir sinakvillar sem borið var kennsl á (aðrir en sinaskeiðabólga handar) voru **sinabólga** (47 tilvik, sem nær yfir hina þröngu skilgreiningu sinaskeiðabólga, sem lýsir hinu tiltekna ástandi er varðar bólgu hlífarinnar (synovium) sem umlykur sinarnar), og sinaslit (14 tilfelli tilkynnt).

Svæði sem algengt var að tilkynnt væri um sinabólgu og skyld tilvik í, voru öxl (24), hásin (12), olnbogi (7), önnur (<3) og ótilgreind (18). Þetta eru veruleg frávik frá þeim upplýsingum sem er að finna í lyfjaupplýsingunum (aðeins fingur).

Á grundvelli upplýsinga sem safnað var saman í klínískum rannsóknum, voru 17 (0,7%) tilvik sinabólgu tilkynnt (en aðeins 2 í lyfleysuhópnum, 0,2%), sem bendir til mismunar milli hópanna í rannsókn MA17. Á grundvelli annarra niðurstaðna úr klínískum rannsóknum, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með letrózóli og á hinn bóginn anastrózóli eða tamoxifení (BIG 1-98 og FACE rannsóknirnar), gætu sinakvillar verið lyfjaflokksbundin áhrif, þar sem fleiri tilkynnt tilvik voru vegna letrózól en annarra hormónameðferða.

Í ritum heimildum, voru 8 greinar sem greindu frá sinakvillum (heimildir 45; 46; 50-55). Í grein Mitsimponas *et al.*, voru 3 tilvik er vörðuðu konur eftir tíðahvörf með hormónaviðtaka-jákvætt brjóstakrabbamein, sem urðu fyrir sinakvilla eða sinaslitum (Supraspinatus, þ.e. axlarvöðvum í öllum tilvikum) meðan á andhormónameðferð með letrózóli stóð. Höfundar báru ekki kennsl á aðrar útskýringar eða áhættuþætti að undanskildu letrózóli. Í grein Kirchgesner *et al*, lýsa höfundar eiturverkun á sínar af völdum aromatasahemla sem lyfjaflokksbundin áhrif. Þeir ræddu lífeðlismeinafræðilega virkni og tilvist estrógenviðtaka í millilagi trissa og liðbanda (retinacula) sem gæti útskýrt breytingar á sinum sem voru athugaðar.

Á grunni þeirra gagna sem fyrir liggja, ályktaði PRAC að uppfærsla á lyfjaupplýsingunum (köflum 4.4 og 4.8 í SmPC, og köflum 2 og 4 í fylgilyfseðli (PL)) eigi rétt á sér með tilliti til aukaverkananna sinabólga (tíðni sjaldgæf) og sinaslit (tíðni mjög sjaldgæf) til að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga um þessa hættu.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir letrózól, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda letrózól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda letrózól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Ráðlagt er að gera eftirfarandi breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda virka efnið letrózól (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~):

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Sinabólga og sinaslit

Sinabólga og sinaslit (mjög sjaldgæft) getur komið fyrir. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum og grípa verður til viðeigandi ráðstafana (t.d. hreyfingarleysi) vegna skemmdu sinarinnar (sjá kafla 4.8).

- Kafli 4.8

Tafla yfir aukaverkanir

Stoðkerfi og bandvefur	
<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Sinabólga</u>
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Sinaslit</u>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

- Kafli 2

Letrózól getur valdið bólgu í sinum eða sinaskemmdum (sjá kafla 4). Verði vart við sársauka í sinum eða bólgu - hvílið sára svæðið og hafið samband við lækni.

- Kafli 4

Sjaldgæfar - bólga í sin eða sinabólga (bandvefur sem tengir vöðva við bein)

Mjög sjaldgæfar - sinaslit (bandvefur sem tengir vöðva við bein)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. ágúst 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. október 2019