

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor letrozol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tendinitis en peesruptuur:

De handelsvergunninghouders hebben gevallen van peesaandoeningen [HLT] beoordeeld, en in de meeste gevallen (66%) betrof het tendosynovitis in de hand (springvinger), dat reeds is opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter van letrozol.

Uit post-marketinggegevens werden cumulatief in totaal 77 gevallen opgehaald die andere tendinopathieën dan tendosynovitis in de hand beschreven (één geval kon worden opgenomen onder een andere PT; **tendinitis** (47), tendosynovitis (22), **peesruptuur** (14), peesaandoeningen (14)), peespijn (8), epicondylitis/tenniselleboog (5), peesblessure (3), peesverkalking (2), peescontractuur (1)).

Samenvattend kan worden gesteld dat het in het merendeel van de in kaart gebrachte tendinopathieën (anders dan tendosynovitis in de hand) ging om **tendinitis** (47 gevallen, vallend onder de nauwe term tendosynovitis, die de specifieke aandoening beschrijft van ontsteking van de peesschede (synoviale membraan) die de pezen omhult) en peesruptuur (14 gemelde gevallen).

De vaak gerapporteerde plaatsen van tendinitis en de bijbehorende termen waren schouder (24), achillespees (12), elleboog (7), overig (< 3) en niet-gespecificeerd (18). Dit verschilt aanzienlijk van de informatie die in de productinformatie beschikbaar is (alleen de vinger).

Op basis van de in de klinische proeven verzamelde informatie werden 17 (0,7%) gevallen van tendinitis gerapporteerd (tegen 2 in de placebogroep, 0,2%), hetgeen wijst op een verschil tussen de groepen in de MA17-studie. Op basis van andere resultaten van klinische proeven, waarbij patiënten werden behandeld met letrozol versus anastrozol of tamoxifen (BIG 1-98-studie en FACE-studie), kan 'peesaandoeningen' een klasse-effect zijn, waarbij de hoogste incidentie werd gerapporteerd bij letrozol versus andere hormoontherapieën.

In de literatuur werden 8 artikelen gevonden waarin peesaandoeningen werden gerapporteerd (referenties 45, 46, 50-55). In het artikel van Mitsimponas *et al.* werden 3 gevallen van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker genoemd die tendinopathie of een spier-peesruptuur ervoeren (locatie in alle gevallen supraspinatus, d.w.z. rotator cuff) bij antihormonale behandeling met letrozol. De auteurs identificeerden geen andere verklaring of risicofactoren dan letrozol. In het artikel van Kirchgesner *et al.* beschreven de auteurs de toxiciteit van aromataseremmers voor pezen als een klasse-effect. Ze bespraken het fysiopathologische mechanisme bij aanwezigheid van oestrogeenreceptoren in de tussenliggende laag van de pulleys en retinacula dat de waargenomen veranderingen in de pezen kan verklaren.

Op basis van het beschikbare bewijsmateriaal heeft het PRAC geconcludeerd dat een bijwerking van de productinformatie (rubrieken 4.4 en 4.8 van de SPC, en de rubrieken 2 en 4 van de bijsluiter) over de bijwerkingen tendinitis (frequentie soms) en peesruptuur (frequentie zelden) van het geneesmiddel gerechtvaardigd is, teneinde zorgverleners en patiënten te informeren over deze risico's.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor letrozol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) letrozol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die letrozol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (zelden) kunnen zich voordoen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd en voor de aangedane pezen moeten passende maatregelen (bijv. immobilisatie) worden genomen (zie rubriek 4.8).

- Rubriek 4.8

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
<u>Soms</u>	<u>Tendinitis</u>
<u>Zelden</u>	<u>Peesruptuur</u>

Bijsluiter

- Rubriek 2

Letrozol kan peesontsteking of peesletsel veroorzaken (zie rubriek 4). Geef het pijnlijke gebied rust bij tekenen van pijn in een pees of zwelling van een pees en neem contact op met uw arts.

- Rubriek 4

Soms - peesontsteking (tendinitis, ontsteking van bindweefsels die spieren en botten met elkaar verbinden)

Zelden - peesruptuur (scheuren van bindweefsels die spieren en botten met elkaar verbinden)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11/08/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10/10/2019