

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for letrozol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Senebetennelse og seneruptur:

MAH gjennomgikk tilfeller av senesykdommer [HLT], og i de fleste tilfeller (66 %) forekom tenosynovitt i hånden (springfinger), som allerede er listet i SmPC og pakningsvedlegget for letrozol.

Fra produktovervåkning etter markedsføring, beskrev totalt 77 tilfeller kumulativt forskjellige tendinopatier bortsett fra tenosynovitt i hånden (et tilfelle kan inkluderes i forskjellige PT: **senebetennelse** (47), tenosynovitt (22), **seneruptur** (14), senesykdommer (14)), senesmerter (8), epikondylitt, tennisalbue (5) seneskade (3), seneforkalkning (2), senekontraktur (1)).

Oppsummert var de fleste identifiserte tilfellene av tendinopati (bortsett fra tenosynovitt i hånden) **senebetennelse** (47 tilfeller som dekker det smale begrepet tenosynovitt, som beskriver en spesifikk sykdom som skaper betennelse i skjeden (synovial) som omringer senene), og seneruptur (14 rapporterte tilfeller).

De mest vanlige rapporterte stedene hvor senebetennelse og lignende tilstander oppstod var skulder (24), akillessenen (12) albue (7) annet (<3) og uspesifisert (18). Dette avviker vesentlig fra informasjonen tilgjengelig i produktinformasjonen (kun finger).

Basert på informasjonen samlet i de kliniske forsøksettingene, ble 17 (0,7 %) tilfeller av senebetennelse rapportert (mot 2 i placebogruppen, 0,2 %) som peker på forskjeller mellom gruppene i studien MA17. Basert på resultatene fra de kliniske forsøkene, hvor pasienter ble behandlet med letrozol mot anastrozol eller tamoxifen (studie BIG 1-98 og FACE), kan senelidelser være klasseeffekt, med høyest forekomst rapportert i tilfeller med letrozol mot andre hormonterapier.

Fra litteraturen rapporterte 8 artikler om senesykdommer (ref 45; 46; 50-55). *I artikkelen fra Mitsimponas et al., 3 tilfeller av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreft opplevde tendinopati eller muskelseneruptur (Lokasjon Supraspinatus d.v.s rotatorkuff i alle tilfeller) under antihormonell behandling ved letrozol.* Ingen annen forklaring eller risikofaktorer bortsett fra letrozol ble identifisert av forfatterne. I artikkelen fra Kirchgesner et al., beskriver forfatterne senetoksitet fra aromatasehemmere som en klasseeffekt. De diskuterte den fysiopatologiske mekanismen sammen med tilstedeværelsen av østrogenreseptorer i mellomlaget i senetrinsene og retinaklene. Dette kan forklare de observerte endringene i senene.

Basert på tilgjengelig bevis, konkluderte PRAC med at en oppdatering av produktinformasjonen (avsnitt 4.4 og 4.8 av SmPC, og avsnitt 2 og 4 av pakningsvedlegget) er nødvendig med tanke på bivirkningene senebetennelse (mindre vanlig forekomst) og seneruptur (sjelden forekomst) for å informere helsepersonell og pasienter om de ovennevnte risikoene.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for letrozol, mener CHMh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder letrozol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh har kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder letrozol er godkjent i EU eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

SmPC

- Avsnitt 4.4

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (sjelden) kan forekomme. Pasienter må overvåkes nøye og hensiktsmessige tiltak (for eksempel immobilisering) må bli iverksatt for den aktuelle senen (se avsnitt 4.8).

- Avsnitt 4.8

Bivirkningstabell

Muskel-skjelett og bindevevssykdommer	
<u>Mindre vanlig</u>	<u>Tendinitt</u>
<u>Sjelden</u>	<u>Seneruptur</u>

Pakningsvedlegg: Informasjon for pasienten

- Avsnitt 2

Letrozol kan forårsake senebetennelse eller seneskader (se seksjon 4). Ved tegn på smerte eller hevelse i sener – hvil det smertefulle området og kontakt legen din.

- Avsnitt 4

Mindre vanlig – ~~betennelse~~ i en sene eller senebetennelse (bindevev som binder muskler til skjelett)

Sjeldent – seneruptur (avrivning av en sene, som er bindevev som binder muskler til skjelett)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte juni 2019
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. august 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. oktober 2019