

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för letrozol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Tendinit och senbristning:

Innehavarna av godkännande för försäljning granskade fall av sensjukdomar [HLT], och de flesta av fallen (66 procent) rörde sig om tenosynovit i handen ("triggerfinger"), vilket redan anges i produktresumén och bipacksedeln till letrozol.

Efter godkännandet för försäljning hämtades kumulativt totalt 77 fall som beskriver andra seninflammationer än tenosynovit i handen (samma fall kan ingå i olika föredragna termer; **tendinit** (47), tenosynovit (22), **senbristning** (14), sensjukdomar (14)), sensmärta (8), epikondylit/tennisarmbåge (5), senskada (3), senförkalkning (2), senkontraktur (1)).

De flesta av de identifierade seninflammationerna (utöver tenosynovit i handen) var sammanfattningsvis **tendinit** (47 fall, inräknat den smala termen tenosynovit, som beskriver ett specifikt tillstånd av inflammation i hylsan, synoviet, runt om senorna) samt senbristning (14 rapporterade fall).

De vanligast rapporterade platserna för tendinit och associerade termer var axeln (24), akillessenan (12) armbågen (7), övrigt (< 3) och ospecificerat (18). Detta skiljer sig väsentligt från uppgifterna i produktinformationen (endast finger).

Enligt den insamlade informationen från de kliniska prövningarna rapporterades 17 (0,7 procent) fall av tendinit (mot 2 fall i placebogruppen, 0,2 procent), vilket tyder på att grupperna i studie MA17 skiljer sig åt. Baserat på andra resultat från kliniska prövningar där patienter behandlats med letrozol jämfört med anastrozol eller tamoxifen (studie BIG 1-98 och FACE) kan sensjukdomar vara en klasseffekt. Deras högsta incidens rapporterades med letrozol jämfört med andra hormonbehandlingar.

I litteraturen rapporteras sensjukdomar i 8 artiklar (ref 45; 46; 50-55). I artikeln från Mitsimponas *et al.* beskrivs 3 fall av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer som upplevde seninflammation eller muskel-senbristning (supraspinatusruptur dvs. rotatorkuffen i samtliga fall) på antihormonell behandling med letrozol. Författarna identifierade ingen annan förklaring eller riskfaktor utöver letrozol. I artikeln från Kirchgessner *et al.* beskriver författarna sentoxicitet av aromatashämmare som en klasseffekt. De diskuterade den fysiopatologiska mekanismen med närvaron av östrogenreceptorer inom det intermediära lagret av block och bindvävssträngar, vilket kan förklara de observerade senvariationerna.

Baserat på de tillgängliga beläggen fann PRAC att produktinformationen behöver uppdateras (avsnitten 4.4 och 4.8 i produktresumén, och avsnitten 2 och 4 i bipacksedeln) vad gäller biverkningarna tendinit (frekvens mindre vanliga) och senbristning (frekvens sällsynta) för att informera hälso- och sjukvårdspersonalen och patienterna om dessa risker.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

1. Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för letrozol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller letrozol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller letrozol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavarna av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till CMD(h):s ställningstagande.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen letrozol (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Tendinit och senbristning

Tendinit och senbristningar (sällsynta) kan inträffa. Noggrann övervakning av patienterna och lämpliga åtgärder (t.ex. immobilisering) måste inledas för den påverkade senan (se avsnitt 4.8).

- Avsnitt 4.8

Biverkningslista i tabellform

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<u>Mindre vanliga</u>	<u>Tendinit</u>
<u>Sällsynta</u>	<u>Senbristning</u>

Bipacksedel: Information till patienten

- Avsnitt 2

Letrozol kan orsaka inflammation i senor eller senskada (se avsnitt 4). Vid något tecken på sensmärta eller svullnad – vila det smärtsamma området och kontakta läkare.

- Avsnitt 4

Mindre vanliga – inflammation i en sena (bindväv som förbinder muskler med skelettet)

Sällsynta – bristning av en sena (bindväv som förbinder muskler med skelettet)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 augusti 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 oktober 2019