

Amsterdam, 27 June 2019
EMA/CMDh/346855/2019
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001842/201810

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): letrozole

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 15 February 2019.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 14 June 2019.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended together with the detailed explanation of the scientific grounds for the differences with the PRAC recommendation, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of the sections 4.4 and 4.8 of the Summary of Product Characteristics to add warning and the need for close monitoring of tendonitis and tendon rupture. The Package leaflet is updated accordingly.



The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) do agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The conditions to the marketing authorisation(s) of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing {active substance as EURD list entry} not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Letrozol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Tendinitis und Sehnenriss:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überprüften Fälle von Erkrankungen der Sehnen [HLT, Begriffe Hoher Ebene]; bei den meisten Fällen (66 %) handelte es sich um Tenosynovitis der Hand (schnellender Finger), die bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage von Letrozol aufgeführt ist.

Nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels wurden insgesamt 77 Fälle erfasst, die unterschiedliche Tendinopathien beschrieben, bei denen es sich nicht um eine Tenosynovitis der Hand handelte (ein Fall konnte mehr als einen Bevorzugten Begriffe (PT) beinhalten; **Tendonitis** (47), Tenosynovitis (22), **Sehnenriss** (14), Sehnerkrankungen (14), Sehenschmerzen (8), Epicondylitis/Tennisellbogen (5), Sehnenverletzung (3), Sehnenverkalkung (2), Sehnenkontraktur (1)).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die meisten der identifizierten Tendinopathien (mit Ausnahme von Tenosynovitis der Hand) **Tendonitis** (47 Fälle, die den eng gefassten Begriff Tenosynovitis abdecken, der eine spezifische Entzündungserkrankung der Sehnenscheide (Synovium) beschreibt) und Sehnenriss (14 gemeldete Fälle) waren.

Die häufig berichteten Stellen der Tendonitis und zugehöriger Begriffe waren Schulter (24), Achillessehne (12), Ellenbogen (7), sonstige (< 3) und nicht spezifiziert (18). Dies unterscheidet sich erheblich von den in der Produktinformation angegebenen Informationen (nur Finger).

In klinischen Prüfungen wurden 17 (0,7 %) Fälle von Tendonitis gemeldet, im Vergleich zu 2 in der Placebogruppe (0,2 %) was auf einen Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie MA17 schließen lässt. Basierend auf anderen Ergebnissen aus klinischen Prüfungen, in denen Patienten mit Letrozol im Vergleich zu Anastrozol bzw. Tamoxifen behandelt wurden (Studien BIG 1-98 und FACE), könnte es sich bei Sehnerkrankungen um einen Klasseneffekt handeln, wobei die höchste Inzidenz bei Anwendung von Letrozol im Vergleich zu anderen Hormontherapien gemeldet wurde.

In der Literatur berichteten 8 Artikel über Sehnerkrankungen (Ref. 45; 46; 50-55). Im Artikel von Mitsimponas *et al.* wurden 3 Fälle von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs beschrieben, bei denen unter Antihormontherapie mit Letrozol eine Tendinopathie oder ein Muskelsehnenriss (in allen Fällen am Supraspinatus, d. h. an der Rotatorenmanschette) auftrat. Außer Letrozol wurden von den Autoren keine anderen Erklärungen oder Risikofaktoren identifiziert. Im Artikel von Kirchgiesner *et al.* beschreiben die Autoren eine Sehnentoxizität von Aromatasehemmern als Klasseneffekt. Sie erörterten den pathophysiologischen Mechanismus bei Vorliegen von Östrogenrezeptoren in der Zwischenschicht zwischen der Rotatorenintervallschlinge und den Haltebändern, mit dem sich die beobachteten Veränderungen der Sehnen möglicherweise erklären lassen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass eine Aktualisierung der Produktinformation (Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage) im Hinblick auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen Tendonitis (Häufigkeit „gelegentlich“) und Sehnenriss (Häufigkeit „selten“) gerechtfertigt ist, um medizinisches Fachpersonal und Patienten über diese Risiken zu informieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Letrozol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Letrozol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Letrozol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Es werden die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Letrozol enthalten, empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Tendonitis und Sehnenriss

Tendonitis und Sehnenrisse (selten) können auftreten. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden ~~der Patienten~~ und geeignete Maßnahmen (z. B. Immobilisierung) die betroffene Sehne eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8.). I für

- Abschnitt 4.8

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|--|--------------------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| <u>Gelegentlich</u> | <u>Tendonitis</u> |
| <u>Selten</u> | <u>Sehnenriss</u> |

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

- Abschnitt 2

Letrozol kann eine Entzündung der Sehnen oder eine Sehnenverletzung verursachen (siehe Abschnitt 4). Wenn Anzeichen für Sehnen Schmerzen oder -schwellungen auftreten, stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Gelegentlich – Entzündung einer Sehne (Tendonitis)

Selten – Riss einer Sehne

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

| | |
|--|-------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im Juni 2019 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 11. August 2019 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 10. Oktober 2019 |