

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for letrozol blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

I alt 117 tilfælde af gulsot/hyperbilirubinæmi blev hentet fra indehaveren af markedsføringstilladelses sikkerhedsdatabase. Selv om størstedelen af de 117 tilfælde var konfunderet af forskellige faktorer, var der seks tilfælde, hvor årsagssammenhængen mellem letrozol og forhøjede bilirubinniveauer og/eller gulsot ikke kunne udelukkes i betragtning af den tætte tidsmæssige sammenhæng, den positive dechallenge (bivirkningen forsvandt efter dosereduktion eller seponering) og en manglende alternativ forklaring. Hyperbilirubinæmi/gulsot blev rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig" i alle fire datasæt fra de kliniske forsøg foretaget med letrozol som adjuverende behandling eller forlænget adjuverende behandling. Punkt 4.8 i produktresuméet bør derfor opdateres med bivirkningerne "gulsot" og "hyperbilirubinæmi" med hyppigheden "ikke almindelig" under systemorganklassen "Lever og galdeveje".

I alt 357 tilfælde af bryst smerter er rapporteret efter markedsføringen. For 62 ud af 356 tilfælde blev der observeret en fuldstændig genfindning/bedring (dechallenge) efter seponering eller afbrydelse af letrozol. En mistanke om årsagssammenhæng blev rapporteret for 78 ud af de 356 tilfælde. Bryst smerter blev rapporteret med hyppigheden "almindelig" i tre ud af de fire datasæt fra de kliniske forsøg foretaget med letrozol. Punkt 4.8 i produktresuméet bør derfor opdateres, således at "bryst smerter" med hyppigheden "almindelig" medtages under "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet".

På baggrund af gennemgangen af de samlede data fra de kliniske forsøg bør hyppigheden for bivirkningerne "arthritis" og "palpitationer", som allerede er angivet i punkt 4.8 i produktresuméet, opgraderes fra "ikke almindelig" til "almindelig".

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for letrozol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder letrozol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktresuméet.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende letrozol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne udtalelse fra CMDh.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.8

"**Hyperbilirubinæmi**" og "**gulsot**" bør tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden "ikke almindelig".

"**Brystsmerter**" bør tilføjes under systemorganklassen "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet" med hyppigheden "almindelig".

Hyppigheden for bivirkningen "arthritis" bør ændres til "**almindelig**".

Hyppigheden for bivirkningen "palpitationer" bør ændres til "**almindelig**".

Indlægsseddel

- 4. Bivirkninger

...//...

Almindelige bivirkninger

- **Hjertebanken, hurtig hjerterytme (puls)**
- **Ledstivhed**
- **Brystsmerter**

Ikke almindelige bivirkninger

(...)

- ~~Hjertebanken, hurtig hjerterytme (puls)~~

(...)

- ~~Ledstivhed~~

(...)

- **Gulfarvning af hud og øjne**
- **Høje niveauer i blodet af bilirubin (et nedbrydningsprodukt fra røde blodlegemer)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i juni
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. august 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. oktober 2017