

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:

Kumulativ wurden in der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen 117 Fälle von Gelbsucht/Hyperbilirubinämie gefunden. Obwohl die meisten der 117 Fälle durch unterschiedliche Faktoren verzerrt waren, konnte in sechs Fällen die kausale Rolle von Letrozol bei den erhöhten Bilirubinspiegeln und/oder Gelbsucht nicht ausgeschlossen werden, berücksichtigt man den engen zeitlichen Zusammenhang, die positive Dechallenge und das Fehlen einer alternativen Erklärung. Hyperbilirubinämie/Gelbsucht wurde mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ bei allen vier Datensätzen der klinischen Prüfungen zu Letrozol im Zusammenhang mit einer adjuvanten/erweiterten adjuvanten Behandlung berichtet. Daher sollte Abschnitt 4.8 der Produktinformationen mittels der Aufnahme von „Gelbsucht“ und „Hyperbilirubinämie“ mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ aktualisiert werden.

Kumulativ wurde über 357 Fälle von Brustkorbschmerzen nach der Markteinführung berichtet. Bei 62 von 356 Fällen wurde eine vollständige Erholung/Verbesserung (Dechallenge) nach Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung mit Letrozol beobachtet. Eine vermutete Kausalität wurde bei 78 von 356 Fällen berichtet. Brustkorbschmerzen wurden mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ in drei von vier Datensätzen der klinischen Prüfungen zu Letrozol berichtet. Daher sollte Abschnitt 4.8 der Produktinformationen mittels der Aufnahme von „Brustkorbschmerzen“ mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aktualisiert werden.

Angesichts der Überprüfung der kumulativen Daten aus den klinischen Prüfungen sollte die Häufigkeitsangabe der unerwünschten Arzneimittelwirkungen „Arthritis“ und „Palpitationen“, die bereits in Abschnitt 4.8 der Produktinformationen aufgeführt sind, von „gelegentlich“ zu „häufig“ geändert werden.

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, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

Anhang II

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

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

„Hyperbilirubinämie“ und „Gelbsucht“ sollten unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzugefügt werden.

„Brustkorbschmerzen“ sollte unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „häufig“ hinzugefügt werden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkung „Arthritis“ sollte zu „**häufig**“ geändert werden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkung „Palpitationen“ sollte zu „**häufig**“ geändert werden.

Packungsbeilage

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...//...

Häufige Nebenwirkungen

- Palpitationen, rascher Herzschlag
- Gelenksteifigkeit (Arthritis)
- Brustkorbschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen

(...)

- ~~Palpitationen, rascher Herzschlag~~

(...)

- ~~Gelenksteifigkeit (Arthritis)~~

(...)

- Gelbfärbung von Haut und Augen
- Hohe Bilirubinspiegel im Blut (Bilirubin ist ein Abbauprodukt der roten Blutzellen)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	5. August 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Oktober 2017