

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le létrozole, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au total, 117 cas de jaunisse/d'hyperbilirubinémie ont été extraits de la base de données de sécurité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Bien que la majorité des 117 cas aient été confondus par plusieurs facteurs, dans six cas, le rôle de cause à effet du létrozole dans l'augmentation des taux de bilirubine et/ou de jaunisse n'a pu être exclu, étant donné l'association temporelle étroite, le défi positif et le manque d'explication alternative. L'hyperbilirubinémie/la jaunisse ont été rapportées comme étant des effets indésirables «peu fréquents» dans les quatre ensembles de données des essais cliniques menés avec du létrozole dans le cadre du traitement adjuvant/traitement adjuvant de prolongation. Par conséquent, il convient d'actualiser la rubrique 4.8 des informations sur le produit avec les effets indésirables «jaunisse» et «hyperbilirubinémie» et la mention «peu fréquent» dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles hépatobiliaires».

Au total, 357 cas de douleur thoracique ont été rapportés après la mise sur le marché du produit. Dans 62 des 356 cas, une récupération/amélioration complète (défi) a été observée après une interruption ou un arrêt du létrozole. Une causalité présumée a été rapportée dans 78 des 356 cas. Une douleur thoracique «fréquente» a été rapportée dans trois des quatre ensembles de données des essais cliniques menés avec du létrozole. Par conséquent, il convient d'actualiser la rubrique 4.8 des informations sur le produit pour inclure «douleur thoracique» en précisant «fréquent» dans la catégorie de fréquence pour les «Troubles généraux et anomalies au site d'administration».

Après examen de l'ensemble des données des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables «arthrite» et «palpitations», déjà inscrits dans la rubrique 4.8 des informations sur le produit, doit être révisée et passer de «peu fréquent» à «fréquent».

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au létrozole, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le létrozole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du létrozole sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~est barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter **«hyperbilirubinémie»** et **«jaunisse»** dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles hépatobiliaires» avec une fréquence «peu fréquent»:

Il convient d'ajouter **«douleur thoracique»** dans les «Troubles généraux et anomalies au site d'administration» de la classe de systèmes d'organes (CSO) avec une fréquence «fréquent».

Il convient de modifier la fréquence de l'effet secondaire «arthrite» en **«fréquent»**.

Il convient de modifier la fréquence de l'effet secondaire «palpitations» en **«fréquent»**.

Notice

- 4. Effets indésirables éventuels

...//...

Effets indésirables fréquents

- **Palpitations, tachycardie**
- **Raideurs articulaires (arthrite)**
- **Douleur thoracique**

Effets indésirables peu fréquents

(...)

- ~~Palpitations, tachycardie~~

(...)

- ~~Raideurs articulaires (arthrite)~~

(...)

- **Jaunissement de la peau et des yeux**
- **Taux élevés de bilirubine dans le sang (un produit de dégradation des globules rouges)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

| | |
|---|-------------------------|
| Adoption de l'avis du CMDh: | Réunion du CMDh de juin |
| Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes: | 5 août 2017 |
| Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché): | 4 octobre 2017 |