

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini  
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per letrozolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel complesso, nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati individuati 117 casi di ittero/iperbilirubinemia. Sebbene per la maggior parte dei 117 casi vi fossero fattori di confusione, per sei casi non è stato possibile escludere un ruolo causale del letrozolo nell'aumento dei livelli di bilirubina e/o ittero, tenuto conto dell'associazione temporale ravvicinata, della sospensione della somministrazione positiva e della mancanza di spiegazioni alternative. L'iperbilirubinemia e l'ittero sono stati segnalati con frequenza "non comune" in tutti e quattro gli insiemi di dati delle sperimentazioni cliniche condotte con letrozolo nella terapia adiuvante/terapia adiuvante estesa. Pertanto, il paragrafo 4.8 delle informazioni sul medicinale dovrebbe essere aggiornato con le reazioni avverse "ittero" e "iperbilirubinemia", con frequenza "non comune", nell'ambito della classificazione per organi e sistemi, SOC "Malattie e disturbi epatobiliari".

Nel complesso, sono stati segnalati 357 casi di dolore toracico dopo l'immissione in commercio. In 62 casi su 356 è stato osservato un recupero/miglioramento completo (sospensione della somministrazione) in concomitanza con la sospensione o l'interruzione dell'assunzione di letrozolo. È stata riferita una causalità sospetta per 78 casi su 356. È stato segnalato dolore toracico con frequenza "comune" in tre dei quattro insiemi di dati delle sperimentazioni cliniche condotte con letrozolo. Pertanto, il paragrafo 4.8 delle informazioni sul medicinale dovrebbe essere aggiornato al fine di includere "dolore toracico", con frequenza "comune", in "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione".

In seguito alla revisione dei dati cumulativi tratti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza delle reazioni avverse "artrite" e "palpitazioni", già elencate nel paragrafo 4.8 delle informazioni sul medicinale, dovrebbe essere modificata da "non comune" a "comune".

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su letrozolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> letrozolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti letrozolo sono attualmente autorizzati nell'UE o sono soggetti a future procedure di autorizzazione, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio prendano in debita considerazione questo parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>  
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.8

"**Iperbilirubinemia**" e "**ittero**" devono essere aggiunti alla SOC "Patologie epatobiliari" con frequenza "non comune".

"**Dolore toracico**" deve essere aggiunto nella SOC "Disturbi generali e alterazioni del sito di somministrazione" con una frequenza "comune".

La frequenza della reazione avversa "artrite" deve essere sostituita con "**comune**".

La frequenza della reazione avversa "palpitazioni" deve essere sostituita con "**comune**".

#### **Foglio illustrativo**

- 4. Possibili effetti indesiderati

...//...

##### **Effetti indesiderati comuni**

- **Palpitazioni, tachicardia**
- **Rigidità delle articolazioni (artrite)**
- **Dolore toracico**

##### **Effetti indesiderati non comuni**

(...)

- ~~Palpitazioni, tachicardia~~

(...)

- ~~Rigidità delle articolazioni (artrite)~~

(...)

- **Ingiallimento della pelle e degli occhi**
- **Elevati livelli ematici di bilirubina (prodotto di decomposizione dei globuli rossi)**

### **Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 agosto 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 ottobre 2017