

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el letrozol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se han identificado 117 casos acumulados de ictericia/hiperbilirrubinemia en la base de datos de seguridad del titular de la autorización de comercialización. Aunque la mayoría de estos 117 casos presentaban diferentes factores de confusión, en seis casos no se pudo descartar un papel causal del letrozol en el aumento de los niveles de bilirrubina o en la ictericia, teniendo en cuenta la estrecha relación temporal, la retirada positiva de la exposición y la falta de una explicación alternativa. Se notificaron hiperbilirrubinemia/ictericia con una frecuencia de «poco frecuentes» en las cuatro bases de datos de los ensayos clínicos realizados con letrozol en el ámbito de tratamiento adyuvante/adyuvante ampliado. Por tanto, se debe actualizar la sección 4.8 de la información del producto y añadir las reacciones adversas «ictericia» e «hiperbilirrubinemia» con frecuencia «poco frecuentes» bajo el sistema de clasificación de órganos como «Trastornos hepatobiliares».

En total, se han notificado 357 casos de dolor torácico después de la comercialización. En 62 de los 356 casos se observó una recuperación completa/mejoría (eliminación de la exposición) tras la retirada o la interrupción del letrozol. Se notificó posible causalidad en 78 de los 356 casos. El dolor torácico se notificó en la categoría de «frecuente» en tres de las cuatro bases de datos de los ensayos clínicos realizados con letrozol. Por consiguiente, se debe actualizar la sección 4.8 de la información del producto para añadir «dolor torácico» en la categoría de «frecuente», bajo el epígrafe «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración».

Tras analizar los datos acumulados de los ensayos clínicos, la frecuencia de las reacciones adversas «artritis» y «palpitaciones», que ya aparecen en la sección 4.8 de la información del producto, se debe aumentar de «poco frecuentes» a «frecuentes».

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el letrozol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) letrozol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen letrozol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros y los solicitantes/titulares de la autorización de comercialización tomen debida cuenta de este dictamen del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se deben añadir «**hiperbilirrubinemia**» e «**ictericia**» en el sistema de clasificación de órganos como «trastornos hepatobiliares», con frecuencia «poco frecuentes».

Se debe añadir «**dolor torácico**» en el sistema de clasificación de órganos como «trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración» con una frecuencia «frecuente».

La frecuencia de la reacción adversa «artritis» debe modificarse a «**frecuente**».

La frecuencia de la reacción adversa «palpitaciones» debe modificarse a «**frecuentes**».

Prospecto

- 4. Posibles efectos adversos

...//...

Efectos adversos frecuentes

- **Palpitaciones, frecuencia cardiaca rápida**
- **Rigidez articular (artritis)**
- **Dolor torácico**

Efectos adversos poco frecuentes

(...)

- ~~Palpitaciones, frecuencia cardiaca rápida~~

(...)

- ~~Rigidez articular (artritis)~~

(...)

- **Coloración amarillenta de la piel y los ojos**
- **Niveles sanguíneos elevados de bilirrubina (un producto de la descomposición de los glóbulos rojos)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de junio
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	5 de agosto de 2017
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la modificación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 de octubre de 2017