

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for letrozol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det ble kumulativt hentet 117 tilfeller av gulsott/hyperbilirubinemi fra sikkerhetsdatabasen til MT-innehaveren. Til tross for at flertallet av de 117 tilfellene var forvirret av ulike faktorer, kunne det i seks tilfeller ikke utelukkes en årsaksrolle av letrozol i økt bilirubinivå og/eller gulsott med tanke på nærtidsassosiasjon, positiv «de-challenge» og mangel på alternativ forklaring.

Hyperbilirubinemi/gulsott ble rapportert med «mindre vanlige» frekvens i alle fire datasett i de kliniske forsøkene utført med letrozol i adjuvans- / utvidet adjuvansbehandling. Derfor må avsnitt 4.8 i produktinformasjonen oppdateres med bivirkningene «gulsott» og «hyperbilirubinemi» med frekvensen «mindre vanlige» under SOC «Sykdommer i lever og galleblære».

Det har blitt rapportert 357 tilfeller av brystmerter etter markedsføring. For 62 av 356 tilfeller ble det observert fullstendig helbredelse/bedring («de-challenge») ved avslutning eller avbryting av letrozol. En mistanke om årsakssammenheng ble rapportert for 78 av de 356 tilfellene. Brystmerter ble rapportert med «vanlig» frekvens i tre av de fire datasettene i den klinisk utførte testen med letrozol. Derfor må avsnitt 4.8 i produktinformasjonen oppdateres til å inkludere «brystmerter» med frekvens «vanlige» under «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet».

Ved gjennomgang av kumulative data fra de kliniske forsøkene, må frekvensene til bivirkningene «artritt» og «palpitasjoner», som allerede er oppført i avsnitt 4.8 i produktinformasjonen, oppgraderes fra «mindre vanlige» til «vanlige».

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for letrozol, mener CHMh at nytte-/risikoforholdet for ett eller flere legemidler som inneholder letrozol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder letrozol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle medlemsstatene og søkere/innehavere av markedsføringstillatelsene tar hensyn til dette CMDh-vedtaket.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.8

«Hyperbilirubinemi» og «gulsott» skal tilføyes under SOC «Sykdommer i lever og galleblære» med frekvensen «mindre vanlige».

«Brystsmerter» skal legges til under SOC «Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet» med frekvensen «vanlige».

Frekvensen til bivirkningen «artritt» skal endres til «**vanlige**».

Frekvensen til bivirkningen «palpitasjoner» skal endres til «**vanlige**».

Pakningsvedlegg

- 4. Mulige bivirkninger

...//...

Alvorlige bivirkninger

- Palpitasjoner, rask hjerterytme
- Leddstivhet (artritt)
- Brystsmerter

Mindre vanlige bivirkninger

(...)

- ~~Palpitasjoner, rask hjerterytme~~

(...)

- ~~Leddstivhet (artritt)~~

(...)

- Gulfarging av huden og øynene
- Høye blodnivåer av bilirubin (et nedbrytingsprodukt av røde blodceller)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Vedtakelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i juni
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. august 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	4. oktober 2017