

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o letrozol, as conclusões científicas são as seguintes:

Cumulativamente, foram registados casos de icterícia/hiperbilirrubinemia na base de dados de segurança do titular da autorização de introdução no mercado. Embora a maioria dos 117 casos apresentasse diferentes fatores de confundimento, em seis casos não foi possível excluir um papel causal do letrozol nos níveis aumentados de bilirrubina e/ou na icterícia, considerando a associação temporal estreita, a suspensão do medicamento (*dechallenge*) positiva e a ausência de uma explicação alternativa. Os casos de hiperbilirrubinemia/icterícia foram notificados com frequência «pouco frequente» nos quatro conjuntos de dados dos ensaios clínicos realizados com o letrozol no cenário de tratamento adjuvante/adjuvante prolongado. Por conseguinte, a secção 4.8 da informação do medicamento deve ser atualizada com as reações adversas medicamentosas «icterícia» e «hiperbilirrubinemia» com a frequência «pouco frequente» na CSO «Afeções hepatobiliares».

Cumulativamente, foram notificados 357 casos de dor no peito após a introdução no mercado. Em 62 dos 356 casos, foi observada uma total recuperação/melhoria (*dechallenge*) após a descontinuação ou interrupção do letrozol. Foi descrita uma suspeita de causalidade em 78 dos 356 casos. Os casos de dor no peito foram notificados com frequência «frequente» em três dos quatro conjuntos de dados dos ensaios clínicos realizados com o letrozol. Por conseguinte, a secção 4.8 da informação do medicamento deve ser atualizada de modo a incluir «dor no peito» com a frequência «frequente» em «Perturbações gerais e alterações no local de administração».

Após revisão dos dados cumulativos dos ensaios clínicos, a frequência das reações adversas medicamentosas «artrite» e «palpitações» já enumeradas a secção 4.8 da informação do medicamento, deve ser atualizada de «pouco frequente» para «frequente».

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao letrozol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) letrozol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm letrozol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e os titulares/requerentes das autorizações de introdução no mercado tenham em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~razurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as reações «**hiperbilirrubinemia**» e «**icterícia**» na CSO «Afeções hepatobiliares», com a frequência «pouco frequentes».

Deve ser acrescentada a reação «**dor no peito**» na CSO «Perturbações gerais e alterações no local de administração», com a frequência «frequentes».

A frequência da reação adversa «artrite» deve ser alterada para «**frequente**».

A frequência da reação adversa «palpitações» deve ser alterada para «**frequente**».

Folheto Informativo

- 4. Efeitos secundários possíveis

...//...

Efeitos secundários frequentes

- **Palpitações, ritmo cardíaco acelerado**
- **Rigidez nas articulações (artrite)**
- **Dor no peito**

Efeitos secundários pouco frequentes

(...)

- ~~Palpitações, ritmo cardíaco acelerado~~

(...)

- ~~Rigidez nas articulações (artrite)~~

(...)

- **Amarelecimento da pele e dos olhos**
- **Níveis sanguíneos elevados de bilirrubina (um produto de degradação dos glóbulos vermelhos)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	5 de agosto de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	4 de outubro de 2017