

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru letrozol, concluziile științifice sunt următoarele:

Din baza de date privind siguranța a titularului autorizației de punere pe piață au fost extrase în total 117 cazuri de icter/hiperbilirubinemie. Cu toate că majoritatea celor 117 cazuri au fost influențate de diferiți factori, în șase dintre ele nu s-a putut exclude un rol cauzal al letrozolului în ceea ce privește nivelurile crescute ale bilirubinei și/sau icterul, având în vedere asocierea temporală apropiată, evoluția pozitivă la întreruperea administrării și lipsa unei explicații alternative. S-au raportat cazuri de hiperbilirubinemie/icter „mai puțin frecvente” în toate cele patru seturi de date din studiile clinice efectuate cu letrozol în schema de tratament adjuvant/tratament adjuvant extins. Prin urmare, punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament trebuie actualizat cu „icter” și „hiperbilirubinemie” ca reacții adverse „mai puțin frecvente” în cadrul ASO, la punctul „Tulburări hepatobiliare”.

În total, ulterior punerii pe piață s-au raportat 357 de cazuri de dureri toracice. În 62 din 356 de cazuri s-a observat o recuperare completă sau ameliorare (la întreruperea administrării) după oprirea temporară sau întreruperea tratamentului cu letrozol. În 78 dintre cele 356 de cazuri a fost raportată o cauzalitate suspectă. În trei dintre cele patru seturi de date din studiile clinice efectuate cu letrozol s-au raportat dureri toracice „frecvente”. Prin urmare, punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament trebuie actualizat în vederea includerii „durerilor toracice” ca reacție adversă „frecventă” la punctul „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”.

După evaluarea datelor cumulate din studiile clinice, frecvența reacțiilor adverse „artrită” și „palpitații”, deja incluse la punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament, trebuie modificată de la „mai puțin frecvente” la „frecvente”.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru letrozol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin letrozol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin letrozol, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitantul/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare în mod corespunzător poziția CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul / medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.8

La punctul „Tulburări hepatobiliare” din ASO trebuie adăugate „**hiperbilirubinemie**” și „**icter**” ca reacții adverse „mai puțin frecvente”.

La punctul „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare” din ASO trebuie să se adauge „**dureri toracice**” ca reacție adversă „frecventă”.

Frecvența reacției adverse „artrită” trebuie modificată în „**frecventă**”.

Frecvența reacției adverse „palpitații” trebuie modificată în „**frecventă**”.

Prospect

- 4. Reacții adverse posibile

...//...

Reacții adverse frecvente

- **Palpitații, ritm rapid al inimii**
- **Rigidizarea articulațiilor (artrită)**
- **Dureri toracice**

Reacții adverse mai puțin frecvente

(...)

- ~~Palpitații, ritm rapid al inimii~~

(...)

- ~~Rigidizarea articulațiilor (artrită)~~

(...)

- **Îngălbenirea pielii și a ochilor**
- **Niveluri crescute de bilirubină în sânge (un produs de descompunere al globulelor roșii)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	5 august 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 octombrie 2017