

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη λετροζόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Συνολικά, από τη βάση δεδομένων ασφάλειας του κατόχου άδειας κυκλοφορίας, ανακτήθηκαν 117 περιστατικά ίκτερου/υπερχοληρουθριναιμίας. Παρόλο που τα περισσότερα από τα 117 περιστατικά περιπλέκονταν από διάφορους παράγοντες, για έξι περιστατικά δεν κατέστη δυνατό να αποκλειστεί ο αιτιακός ρόλος της λετροζόλης στα αυξημένα επίπεδα χοληρυθρίνης ή/και στον ίκτερο, δεδομένης της στενής χρονικής συσχέτισης, της θετικής υποχώρησης της πρόκλησης και της απουσίας εναλλακτικής εξήγησης. Η υπερχοληρουθριναιμία/ο ίκτερος αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνές» και στα τέσσερα σύνολα δεδομένων των κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν με τη λετροζόλη σε περιβάλλον θεραπείας με ενισχυτικά/παρατεταμένα ενισχυτικά. Ως εκ τούτου, η παράγραφος 4.8 των πληροφοριών προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθεί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου «ίκτερος» και «υπερχοληρουθριναιμία» με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνές» στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων».

Συνολικά, μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν 357 περιστατικά θωρακικού άλγους. Για 62 από τα 356 περιστατικά, παρατηρήθηκε πλήρης αποκατάσταση/βελτίωση (υποχώρηση της πρόκλησης) κατά την οριστική ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με λετροζόλη. Για 78 από τα 356 περιστατικά αναφέρθηκε πιθανολογούμενη αιτιολογική συσχέτιση. Το θωρακικό άλγος αναφέρθηκε με ένδειξη συχνότητας «συχνή» στα τρία από τα τέσσερα σύνολα δεδομένων των κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν με τη λετροζόλη. Ως εκ τούτου, η παράγραφος 4.8 των πληροφοριών προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει το «θωρακικό άλγος» με την ένδειξη συχνότητας «συχνή» στην ενότητα «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης».

Μετά την επανεξέταση αθροιστικών δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές, η ένδειξη συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου «αρθρίτιδα» και «αίσθημα παλμών», που αναφέρονται ήδη στην παράγραφο 4.8 των πληροφοριών προϊόντος, θα πρέπει να επικαιροποιηθεί από «όχι συχνές» σε «συχνές».

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη λετροζόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λετροζόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λετροζόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» πρέπει να προστεθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες «**υπερχολερυθριναιμία**» και «**ίκτερος**» με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνές».

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης» πρέπει να προστεθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια «**θωρακικό άλγος**» με ένδειξη συχνότητας «συχνές».

Η ένδειξη συχνότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας «αρθρίτιδα» πρέπει να αλλάξει σε «**συχνή**».

Η ένδειξη συχνότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας «αίσθημα παλμών» πρέπει να αλλάξει σε «**συχνή**».

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

...//...

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- **Αίσθημα παλμών, ταχύς καρδιακός ρυθμός**
- **Δυσκαμψία άρθρωσης (αρθρίτιδα)**
- **Θωρακικό άλγος**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(...)

- ~~Αίσθημα παλμών, ταχύς καρδιακός ρυθμός~~

(...)

- ~~Δυσκαμψία άρθρωσης (αρθρίτιδα)~~

(...)

- **Κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών**
- **Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	5 Αυγούστου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Οκτωβρίου 2017