

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt letrotsolia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannassa oli kumulatiivisesti 117 ikterus-/hyperbilirubinemiatapausta. Vaikka suurimmassa osassa 117 tapauksesta oli erilaisia sekoittavia tekijöitä, kuudessa tapauksessa letrotsolin osuutta suurentuneeseen bilirubiinipitoisuuteen ja/tai ikterukseen ei voitu poissulkea, kun otetaan huomioon läheinen ajallinen yhteys, oireiden häviäminen altistuksen loputtua (positive dechallenge) ja vaihtoehtoisen selityksen puuttuminen. Hyperbilirubinemia/ikterus ilmoitettiin esiintymistiheydeltään "melko harvinaiseksi" kaikissa neljässä kliinisten tutkimusten tietojoukoissa. Näissä tutkimuksissa letrotsolia tutkittiin liitännäishoitona / jatkettuna liitännäishoitona. Siksi valmistetietojen kohta 4.8 on muutettava ja elinjärjestelmäluokkaan "Maksa ja sappi" on lisättävä haittavaikutukset "ikterus" ja "hyperbilirubinemia", joiden esiintymistiheys on "melko harvinainen".

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu kumulatiivisesti 357 rintakiputapauksesta. 62 tapauksessa 356:sta oire hävisi/parani kokonaan (dechallenge), kun letrotsolin käyttö lopetettiin tai keskeytettiin. Syy-yhteyttä epäiltiin 78 tapauksessa 356:sta. Kolmessa letrotsolin kliinisten tutkimusten tietojoukosta neljästä ilmoitettiin rintakivusta, jonka esiintymistiheys oli "yleinen". Siksi valmistetietojen kohta 4.8 on päivitettävä niin, että elinjärjestelmäluokan "Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat" on sisällettävä "rintakipu", jonka esiintymistiheys on "yleinen".

Kliinisten tutkimusten kumulatiivisten tietojen arvioinnin perusteella valmistetietojen kohdassa 4.8 jo lueteltujen haittavaikutusten "niveltulehdus" ja "sydämentykytys" esiintymistiheys on päivitettävä "melko harvinaisesta" "yleiseksi".

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Letrotsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että letrotsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin letrotsolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianosaiset jäsenvaltiot ja hakijat / myyntiluvan haltijat ottavat tämän CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

"**Hyperbilirubinemia**" ja "**ikterus**" on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan
Esiintymistiheys on "melko harvinainen" .

"Maksa ja sappi" .

"**Rintakipu**" on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan
Esiintymistiheys on "yleinen" .

"Yleisoireet ja anto"

Haittavaikutuksen "niveltulehdus" esiintymistiheys on muutettava "**yleiseksi**".

Haittavaikutuksen "sydämentykytys" esiintymistiheys on muutettava "**yleiseksi**".

Pakkausseloste

- 4. Mahdolliset haittavaikutukset

...//...

Yleiset haittavaikutukset

- **Sydämentykytys, nopea sydämensyke**
- **Nivelten jäykkyys (niveltulehdus)**
- **Rintakipu**

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(...)

- ~~Sydämentykytys, nopea sydämensyke~~

(...)

- ~~Nivelten jäykkyys (niveltulehdus)~~

(...)

- **Ihon ja silmien keltaisuus**
- **Korkeat bilirubiinipitoisuudet (punasolujen hajoamistuote)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kesäkuun kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. elokuuta 2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4. lokakuuta 2017