

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za letrozol, znanstveni zaključci su sljedeći:

U sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja kumulativno je ustanovljeno 117 slučajeva žutice/hiperbilirubinemije. Iako su na većinu od 117 slučajeva utjecali različiti zbunjujući čimbenici, u šest slučajeva ne može se isključiti uzročna uloga letrozola s obzirom na povišene razine bilirubina i/ili žuticu uzimajući u obzir blisku vremensku povezanost, povlačenje nuspojave nakon prestanka primjene lijeka (pozitivni *de-challenge*) i nedostatak drugih objašnjenja. U sva četiri skupa podataka iz kliničkih ispitivanja koja su bila provedena s letrozolom u okolnostima adjuvantnog/produženog adjuvantnog liječenja, hiperbilirubinemija/žutica prijavljene su kao nuspojave „manje česte” učestalosti. Stoga je u dio 4.8 informacija o lijeku, pod klasifikaciju organskih sustava „Poremećaji jetre i žuči”, potrebno dodati nuspojave „žutica” i „hiperbilirubinemija” s učestalošću „manje često”.

Kumulativno je nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno 357 slučajeva bola u prsnom košu. U 62 od 356 slučajeva primijećen je potpuni oporavak/poboljšanje (*de-challenge*) nakon trajnog ili privremenog prestanka primjene letrozola. Sumnja na uzročno-posljedičnu povezanost prijavljena je u 78 od 356 slučajeva. Za nuspojavu „bol u prsnom košu” učestalost je zabilježena kao „česta” u tri od četiri skupa podataka iz kliničkih ispitivanja provedenih s letrozolom. Stoga je dio 4.8. informacija o lijeku potrebno ažurirati tako da se u odjeljak „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene” uključi „bol u prsnom košu” s učestalošću „često”.

Nakon pregleda kumulativnih podataka iz kliničkih ispitivanja, ustanovljeno je da učestalost nuspojava „artritis” i „palpitacije”, koje su već navedene u dijelu 4.8 informacija o lijeku, treba promijeniti iz „manje često” u „često”.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za letrozol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) letrozol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice na koje se to odnosi i podnosiocima zahtjeva za odobrenje/nositeljima odobrenja uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a s obzirom na dodatne lijekove koji sadrže letrozol i koji su trenutno odobreni u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8.

Nuspojave „hiperbilirubinemija” i „žutica” treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči” s učestalošću „manje često”.

Nuspojavu „bol u prsnom košu” treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene” uz učestalost „često”.

Učestalost nuspojave „artritis” treba promijeniti u „**često**”.

Učestalost nuspojave „palpitacije” treba promijeniti u „**često**”.

Uputa o lijeku

- 4. Moguće nuspojave

...//...

Česte nuspojave

- osjećaj lupanja srca (palpitacije), ubrzani otkucaji srca
- ukočenost zglobova (artritis)
- bol u prsnom košu

Manje česte nuspojave

(...)

- ~~palpitacije, brzi otkucaji srca~~

(...)

- ~~ukočenost zglobova (artritis)~~

(...)

- žuta boja kože i očiju
- visoke razine bilirubina u krvi (proizvoda raspada crvenih krvnih stanica)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. kolovoza 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	4. listopada 2017.