

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a letrozolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Összességében 117 sárgaság / hiperbilirubinémia esetet találtak a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonságossági adatbázisában. Bár a 117 eset többségében különböző zavaró tényezők jelentkeztek, hat esetben az emelkedett bilirubinszint és/vagy sárgaság hátterében a letrozol oki szerepét nem lehetett kizárni, figyelembe véve a közeli időbeli kapcsolatot, a pozitív *dechallenge*-et (a gyógyszeradagolás leállításával megszűnt) és az alternatív magyarázat hiányát. Az adjuváns/kiterjesztett adjuváns kezelés részeként letrozollal végzett klinikai vizsgálatoknak mind a négy adatbázisában hiperbilirubinémiáról/sárgaságról számoltak be „nem gyakori” gyakorisággal. Ezért a kísérőirat 4.8 pontját a „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri besorolás alatt a „sárgaság” és „hiperbilirubinémia” mellékhatásokkal kell kiegészíteni „nem gyakori” gyakorisággal.

Összességében 357 mellkasi fájdalommal járó esetről számoltak be a forgalomba hozatal után. 356 eset közül 62-nél a tünetek komplett megszűnését/javulását figyelték meg a letrozol leállítása vagy megszakítása (*dechallenge*) esetén. Feltételezett ok-okozati kapcsolatról számoltak be a 356 eset közül 78-nál. A letrozollal végzett klinikai vizsgálatok négy adatbázisa közül háromban számoltak be mellkasi fájdalomról „gyakori” gyakorisággal. Ezért a kísérőirat 4.8 pontját az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” alatt a „mellkasi fájdalommal” kell kiegészíteni „gyakori” gyakorisággal.

A klinikai vizsgálatokból származó, kumulatív adatok áttekintése alapján a kísérőirat 4.8 pontjában már szereplő „arthritis” és „palpitáció” mellékhatások gyakoriságát „nem gyakoriról” „gyakorira” kell módosítani.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A letrozolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a letrozolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, letrozolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh állásfoglalást.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

A „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri besorolásnál be kell illeszteni a „hiperbilirubinémiát” és a „sárgaságot” „nem gyakori” gyakorisággal.

Az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszeri besorolásnál a „mellkasi fájdalmat” kell beilleszteni „gyakori” gyakorisággal.

Az „arthritis” mellékhatás gyakoriságát „**gyakorira**” kell módosítani.

A „palpitáció” mellékhatás gyakoriságát „**gyakorira**” kell módosítani.

Betegtájékoztató

- 4. Lehetséges mellékhatások

...//...

Gyakori mellékhatások

- Szívdobogásérzés, szapora szívverés
- Ízületi merevség (izületi gyulladás)
- Mellkasi fájdalom

Nem gyakori mellékhatások

(...)

- ~~Szívdobogásérzés, szapora szívverés~~

(...)

- ~~Ízületi merevség (arthritis)~~

(...)

- **A bőr és a szemek besárgulása**
- **A bilirubin (a vörösvértestek lebomlási terméke) magas szintje a vérben**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Júniusi CMDh ülés.
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. augusztus 5.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. október 4.