

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir letrózól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Alls fundust 117 tilfelli gulu/gallrauðadreyra í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa. Þó að meirihluti þessara 117 tilfella hafi verið samþættur öðrum þáttum var ekki hægt að útiloka letrózól sem orsök í sex tilfellum aukins gallrauða í blóði og/eða gulu að teknu tilliti til tímasetningar, einkenni gengu til baka við stöðvun meðferðar og skorts á öðrum útskýringum. Aukin styrkur gallrauða í blóð eða gula voru tilkynnt með tíðnina sjaldgæfar í öllum fjórum gagnasöfnum þeirra klínísku rannsókna sem fóru fram á letrózól í viðbótarmeðferð/framlengd viðbótarmeðferð. Þess vegna skal uppfæra kafla 4.8 í upplýsingum um lyfið með aukaverkununum „gula“ og „gallrauðadreyri“ með tíðnina „sjaldgæfar“ undir líffæraflokknum „Lifur og gall“.

Alls hafa 357 tilfelli brjóstverks verið tilkynnt eftir markaðssetningu. Fyrir 62 af þessum 356 tilfellum kom fram fullur bati/einkenni minnkuðu þegar meðferð með letrózól var hætt eða hlé gert á henni. Grunur um orsakasamband var tilkynnt fyrir 78 af þessum 356 tilfellum. Tilkynnt var um brjóstverk með tíðnina algengar í þremur af fjórum gagnasettum í þeim klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir letrózól. Af þeim sökum skal uppfæra kafla 4.8 og bæta við aukaverkuninni „brjóstverkur“ með tíðnina algengur undir „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“.

Við skoðun á uppsöfnuðum gögnum úr klínískum rannsóknum skal tíðni aukaverkananna „gigt“ og „hjartsláttarótt“ sem þegar er getið í kafla 4.8 í upplýsingum um lyfið uppfæra úr „sjaldgæfar“ í „algengar“.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir letrózól, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda letrózól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjendur/markaðsleyfishafar með markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda letrózól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir „Lifur og gall“ í flokkun eftir líffærum með tíðnina sjaldgæfar: „**gallrauðadreyri**“ og „**gula**“.

~~Bæta skal við „**brjóstverkur**“~~ undir flokkun eftir líffærum „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“ með tíðnina „algengar“.

Tíðni aukaverkunarinnar „gigt“ skal breyta í „**algengar**“.

Tíðni aukaverkunarinnar „hjartsláttarónot“ skal breyta í „**algengar**“.

Fylgiseðill

- 4. Hugsanlegar aukaverkanir

...//...

Algengar aukaverkanir

- **Hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur**
- **Stífleiki í liðum (gigt)**
- **Brjóstverkur**

Sjaldgæfar aukaverkanir

(...)

- ~~Hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur~~

(...)

- ~~Stífleiki í liðum (gigt)~~

(...)

- **Gulnun húðar og augna**
- **Mikill styrkur gallrauða í blóði (niðurbrot rauðra blóðkorna)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í júní
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. ágúst 2017
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	4. október 2017