

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre letrozol sú vedecké závery nasledovné:

Z bezpečnostnej databázy držiteľa rozhodnutia o registrácii sa získalo celkovo 117 prípadov žltacky/hyperbilirubinémie. Hoci u väčšiny zo 117 prípadov bolo zaznamenané skreslenie rôznymi faktormi, v šiestich prípadoch sa nemohla vylúčiť príčinná úloha letrozolu pri zvýšenej hladine bilirubínu a/alebo žltacke vzhľadom na úzku časovú súvislosť, pozitívnu dechallenge a neexistenciu alternatívneho vysvetlenia. Hyperbilirubinémia/žltacka boli hlásené s frekvenciou „menej časté“ vo všetkých štyroch súboroch údajov z klinických skúšaní s letrozolom vykonávaných v podmienkach adjuvantnej/rozšírenej adjuvantnej liečby. Preto sa má časť 4.8 informácií o lieku aktualizovať s uvedením nežiaducich reakcií lieku, ktorými sú „žltacka“ a „hyperbilirubinémia“ s frekvenciou „menej časté“ v triede orgánových systémov „Poruchy pečene a žilových ciest“.

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených celkovo 357 prípadov bolesti v hrudníku. V 62 z 356 prípadov sa pozorovalo úplné uzdravenie/zlepšenie (dechallenge) po vysadení letrozolu alebo po prerušení podávania letrozolu. Podozrenie na kauzalitu bolo hlásené v 78 z 356 prípadov. Bolesť v hrudníku bola hlásená s frekvenciou „časté“ v troch zo štyroch súborov údajov z klinických skúšaní s letrozolom. Preto sa má časť 4.8 informácií o lieku aktualizovať tak, aby zahŕňala „bolesť v hrudníku“ v časti „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“ s frekvenciou „časté“.

Na základe preskúmania kumulatívnych údajov z klinických skúšaní sa má aktualizovať frekvencia nežiaducich reakcií lieku „artritída“ a „palpitácie“, ktoré už sú uvedené v časti 4.8 informácií o lieku, z „menej časté“ na „časté“.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre letrozol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) letrozol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby príslušné členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite vzali do úvahy toto stanovisko CMDh aj v prípade ďalších liekov obsahujúcich letrozol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy pečene a žlčových ciest“ sa majú pridať „**hyperbilirubinémia**“ a „**žltáčka**“ s frekvenciou „menej časté“.

Do triedy orgánových systémov „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“ sa má pridať „**bolesť v hrudníku**“ s frekvenciou „časté“.

Frekvencia nežiaducej reakcie „artritída“ sa má zmeniť na „**časté**“.

Frekvencia nežiaducej reakcie „palpitácie“ sa má zmeniť na „**časté**“.

Písomná informácia pre používateľa

- 4. Možné vedľajšie účinky

...//...

Časté vedľajšie účinky

- **Palpitácie, rýchly srdcový tep**
- **Stuhnutosť kĺbov (artritída)**
- **Bolesť v hrudníku**

Menej časté vedľajšie účinky

(...)

- ~~Palpitácie, rýchla srdcová frekvencia~~

(...)

- ~~Stuhnutosť kĺbov (artritída)~~

(...)

- **Zožltnutie kože a očí**
- **Vysoká hladina bilirubínu (produktu rozpadu červených krviniek) v krvi**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. augusta 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. októbra 2017