

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) letrozolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Z databáze bezpečnosti vedené držitelem rozhodnutí o registraci bylo zjištěno celkem 117 případů žloutenky/hyperbilirubinémie. Přestože u většiny ze 117 případů bylo zaznamenáno zkreslení různými faktory, u 6 případů nebylo možné kauzální roli letrozolu s ohledem na zvýšené hladiny bilirubinu a/nebo žloutenku vyloučit vzhledem k úzké časové souvislosti, pozitivní dechallenge (vymizení příznaků po vysazení letrozolu) a absenci alternativního vysvětlení. Hyperbilirubinémie/žloutenka byly hlášeny s frekvencí „méně časté“ ve všech čtyřech datových souborech z klinických studií letrozolu prováděných v podmínkách adjuvantní/rozšířené adjuvantní léčby. Proto je nutné aktualizovat bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) o nežádoucích účinky „žloutenka“ a „hyperbilirubinémie“ s frekvencí „méně časté“ ve třídě orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“.

Po uvedení přípravku na trh bylo celkově hlášeno 357 případů bolesti na hrudi. V 62 z 356 případů bylo pozorováno úplné zotavení / zlepšení (dechallenge) po vysazení nebo přerušení léčby letrozolem. Podezření na kauzalitu bylo hlášeno u 78 z 356 případů. Bolest na hrudi byla hlášena s frekvencí „časté“ ve třech ze čtyř datových souborů klinických studií letrozolu. Proto by měl být bod 4.8 SmPC v části „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ aktualizován tak, aby zahrnoval „bolest na hrudi“ s frekvencí „časté“.

Po přezkoumání souhrnných údajů z klinických studií by měla být frekvence nežádoucích účinků „artritida“ a „palpitace“, které jsou již uvedeny v bodu 4.8 SmPC, změněna z „méně časté“ na „časté“.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se letrozolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících letrozol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem letrozolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby dotčené členské státy a žadatelé o registraci / držitele rozhodnutí o registraci odpovídajícím způsobem přihlédli k tomuto stanovisku skupiny CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na
vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ mají být přidány „**hyperbilirubinemie**“ a „**žloutenka**“ s frekvencí „méně časté“.

„**Bolest na hrudi**“ má být přidána do třídy orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ s frekvencí „časté“.

Frekvence nežádoucího účinku „artritida“ má být změněna na „**časté**“.

Frekvence nežádoucího účinku „palpitace“ má být změněna na „**časté**“.

Příbalová informace

- 4. Možné nežádoucí účinky

...//...

Časté nežádoucí účinky

- **Bušení srdce, rychlá srdeční frekvence**
- **Ztuhlost kloubů (artritida)**
- **Bolest na hrudi**

Méně časté nežádoucí účinky

(...)

- ~~Palpitace, rychlá srdeční frekvence~~

(...)

- ~~Ztuhlost kloubů (artritida)~~

(...)

- **Zežloutnutí kůže a očí**
- **Vysoké hladiny bilirubinu v krvi (produkt rozpadu červených krvinek)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	5. srpna 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. října 2017