

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor letrozol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In de veiligheidsdatabase van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden cumulatief 117 gevallen van geelzucht/hyperbilirubinemie gevonden. Hoewel het merendeel van de 117 gevallen werd beïnvloed door verschillende factoren, kon voor zes gevallen een causale rol van letrozol bij verhoogde bilirubinewaarden en/of geelzucht niet worden uitgesloten, gezien het directe tijdsverband, de positieve dechallenge en het ontbreken van een alternatieve verklaring. In alle vier de datasets van de klinische onderzoeken die met letrozol werden uitgevoerd in de adjuvante/voortgezette adjuvante behandelsetting werden hyperbilirubinemie/geelzucht gemeld met de frequentie “soms”. Daarom dient rubriek 4.8 van de productinformatie te worden gewijzigd door toevoeging van de bijwerkingen “geelzucht” en “hyperbilirubinemie” met de frequentie “soms” onder de systeem/orgaanklasse “Lever- en galaandoeningen”.

Cumulatief werden na het in de handel brengen 357 gevallen van pijn op de borst gemeld. Voor 62 van de 356 gevallen werd bij stopzetting of onderbreking van de behandeling met letrozol een volledig herstel/verbetering (dechallenge) waargenomen. Voor 78 van de 356 gevallen werd een vermoede causaliteit gemeld. In drie van de vier datasets van de klinische onderzoeken die met letrozol werden uitgevoerd werd pijn op de borst gemeld met de frequentie “vaak”. Daarom dient rubriek 4.8 van de productinformatie te worden gewijzigd door toevoeging van de bijwerkingen “pijn op de borst” met de frequentie “vaak” onder “Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen”.

Na de herziening van de cumulatieve gegevens van de klinische onderzoeken dient de frequentie van de bijwerkingen “artritis” en “hartkloppingen”, die al worden vermeld in rubriek 4.8 van de productinformatie, te worden gewijzigd van “soms” naar “vaak”.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor letrozol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) letrozol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die letrozol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en aanvragers/houders van de vergunningen voor het in de handel brengen dit standpunt van de CMD(h) terdege in aanmerking nemen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

“Hyperbilirubinemie” en “geelzucht” dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse “Lever- en galaandoeningen” met de frequentie “soms”.

“Pijn op de borst” dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse “Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen” met de frequentie “vaak”.

De frequentie van de bijwerking “artritis” dient te worden veranderd in “**vaak**”.

De frequentie van de bijwerking “hartkloppingen” dient te worden veranderd in “**vaak**”.

Bijsluiters

- 4. Mogelijke bijwerkingen

...//...

Vaak optredende bijwerkingen

- Hartkloppingen, versnelde hartslag
- Gewrichtsstijfheid (artritis)
- Pijn op de borst

Soms optredende bijwerkingen

(...)

- ~~Hartkloppingen, versnelde hartslag~~

(...)

- ~~Gewrichtsstijfheid (artritis)~~

(...)

- Gele verkleuring van de huid en ogen
- Hoge bloedconcentratie bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 augustus 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 oktober 2017