

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tamoxifen er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om toksisk epidermal nekrolyse fra litteraturen og spontane rapporter, der i nogle tilfælde inkluderer et tæt tidsmæssigt forhold og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, finder *Lead Member State*, at et årsagsforhold mellem tamoxifen og toksisk epidermal nekrolyse i det mindste er en rimelig mulighed. *Lead Member State* konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder tamoxifen, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af punkt 4.4 i produktresuméet med inkludering af en advarsel om risikoen for svære kutane bivirkninger (SCAR'er) inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse med tamoxifen. Opdatering af punkt 4.8 i produktresuméet for at tilføje bivirkningen 'toksisk epidermal nekrolyse' med hyppigheden sjælden. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af tilgængelige data om forværring af angioødem fra litteraturen og spontane rapporter, herunder evidens for et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv dechallenge og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, finder *Lead Member State*, at et årsagsforhold mellem tamoxifen og forværring af arveligt angioødem i det mindste er en rimelig mulighed. *Lead Member State* konkluderede, at produktinformationen for produkter, som indeholder tamoxifen, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet for at tilføje en advarsel om risikoen for forværring af arveligt angioødem med tamoxifen. Opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet for at tilføje bivirkningen "forværring af arveligt angioødem" med frekvensen ikke kendt. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af tilgængelige data om udskillelse og akkumulation af tamoxifen og dets aktive metabolitter i modermælk fra litteraturen finder *Lead Member State*, at produktinformationen for produkter, der indeholder tamoxifen, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af afsnit 4.6 i produktresuméet for at ændre advarslen om anvendelse af tamoxifen ved amning.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tamoxifen er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tamoxifen, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tamoxifen allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Toksisk epidermal nekrolyse

Produktresumé

- Punkt 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger (hvor en advarsel om risikoen for SCAR'er ikke allerede er inkluderet i punkt 4.4 i produktresuméet):

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller letale, er rapporteret i forbindelse med behandling med <medicin>. På tidspunktet for ordination bør patienterne informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der viser sig tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal <medicin> straks seponeres og en alternativ behandling overvejes (alt efter hvad der er relevant). Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS eller TEN ved brug af <medicin>, må behandling med <medicin> ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden sjælden:

”Toksisk epidermal nekrolyse”

Indlægsseddel

- Punkt 2, ”Det skal du vide før du begynder at tage <medicin>”

Advarsler og forsigtighedsregler - Vær særlig forsigtig med <medicin>

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret i forbindelse med behandling med <medicin>. Stop med at bruge <medicin> og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af symptomerne relateret til disse alvorlige hudreaktioner beskrevet i punkt 4.

- Punkt 4, ”Bivirkninger”

”Stop med at bruge <medicin> og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer:”

Rødlige, ikke-forhøjede, skydeskivelignende eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, halsen, næsen, kønsorganerne og øjnene. Disse alvorlige hududslæt kan komme efter feber og influenzalignende symptomer [Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse] – disse bivirkninger forekommer sjældent.

Henvielse til Stevens-Johnsons syndrom, der i øjeblikket er inkluderet i underpunktet 'Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)', skal slettes som følger:

- ~~Alvorligt udslæt med blærer eller afskalning af huden og muligvis blærer i mund og næse (Stevens-Johnson syndrom).~~

Forværring af arveligt angioødem

Produktresumé

- Punkt 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Hos patienter med arveligt angioødem kan tamoxifen inducere eller forværre symptomer på angioødem.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med frekvensen "ikke kendt":

“Forværring af arveligt angioødem”

PIL

- Punkt 2, ”Det skal du vide før du begynder at tage <medicin>”

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før du tager <medicin>

- **Hvis du tidligere har haft arveligt angioødem, da <medicin> kan forårsage eller forværre symptomer på arveligt angioødem. Hvis du oplever symptomer såsom hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals og har svært ved at synke eller trække vejret, skal du straks kontakte en læge.**

- Punkt 4, ”Bivirkninger”

Stop med at tage <medicin> og fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægebehandling

Hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals og besvær med at synke eller trække vejret (angioødem). <Medicin> kan forårsage eller forværre symptomerne på arveligt angioødem.

Udskillelse og akkumulation af tamoxifen i modermælk

Produktresumé

- Punkt 4.6

Advarslen skal ændres som følger:

Amning

Begrænsede data tyder på, at <medicin> og dets aktive metabolitter udskilles og akkumuleres over tid i human mælk, hvorfor lægemidlet ikke anbefales under amning.

Beslutningen om hvorvidt amning skal ophøre eller behandling med <medicinen> seponeres, skal tage højde for lægemidlets betydning for moderen.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. marts 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	13. maj 2021