

**Anhang I**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der**  
**Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts vom PRAC zum PSUR/zu den PSURs für Tamoxifen wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der vorliegenden Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu toxischer epidermaler Nekrolyse, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Tamoxifen und toxischer epidermaler Nekrolyse zumindest für eine nachvollziehbare Möglichkeit. Der federführende Mitgliedstaat zog die Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tamoxifen enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Zu aktualisieren ist Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) mit der Aufnahme eines Warnhinweises zum Risiko von schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, bei Anwendung von Tamoxifen. Zu aktualisieren ist Abschnitt 4.8 der SmPC, in dem die Nebenwirkung „Toxische epidermale Nekrolyse“ mit der Häufigkeit „selten“ ergänzt wird. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

Angesichts der vorliegenden Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu der Exazerbation eines Angioödems, einschließlich der Hinweise auf einen engen zeitlichen Zusammenhang, ein positives Dechallenge sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Tamoxifen und der Exazerbation eines hereditären Angioödems zumindest für eine nachvollziehbare Möglichkeit. Der federführende Mitgliedstaat zog die Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tamoxifen enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Zu aktualisieren ist Abschnitt 4.4 der SmPC mit der Aufnahme des Warnhinweises über das Risiko einer Exazerbation eines hereditären Angioödems bei Anwendung von Tamoxifen. Zu aktualisieren ist Abschnitt 4.8 der SmPC mit der Aufnahme der Nebenwirkung „Exazerbation eines hereditären Angioödems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

Angesichts der vorliegenden Daten aus der Literatur zur Ausscheidung und Akkumulation von Tamoxifen und seiner aktiven Metaboliten in die bzw. in der Muttermilch zieht der federführende Mitgliedstaat in Betracht, die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Tamoxifen enthalten, entsprechend zu ändern.

Zu aktualisieren ist Abschnitt 4.6 der SmPC, um den Warnhinweis bei Anwendung von Tamoxifen während der Stillzeit anzupassen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tamoxifen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tamoxifen enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Tamoxifen enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

**Anhang II**  
**Änderungen der Produktinformationen des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### *Toxische epidermale Nekrolyse*

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt aufgenommen werden (sofern ein Warnhinweis zum Risiko von SCARs noch kein Bestandteil des Abschnittes 4.4 der SmPC ist):

**Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von <Arzneimittel> berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Sollten Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, sollte <Arzneimittel> umgehend abgesetzt und es sollte gegebenenfalls eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Anwendung von <Arzneimittel> eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit <Arzneimittel> bei diesem Patient zu keiner Zeit erneut initiiert werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „selten“ aufgenommen werden:

#### **„Toxische epidermale Nekrolyse“**

#### Packungsbeilage

- Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittel> beachten?“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Besondere Vorsicht bei der Einnahme von <Arzneimittel> ist erforderlich:

**Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von <Arzneimittel> beobachtet. Brechen Sie die Anwendung von <Arzneimittel> ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn bei Ihnen eines der Symptome auftritt, das im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen (wie im Abschnitt 4 beschrieben) steht.**

- Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

„Brechen Sie die Anwendung von <Arzneimittel> ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:“

**Rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisrunde Flecken im Rumpfbereich, häufig mit zentraler Blasenbildung, Hautabschuppung, Geschwüren im Bereich des Mundes, des Rachens, der Nase, der Genitalien und der Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber oder grippeähnliche Symptome vorausgehen [Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse] – diese Nebenwirkungen treten selten auf.**

Der Verweis auf das Stevens-Johnson-Syndrom, zurzeit im Unterabschnitt „Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), sollte wie folgt gelöscht werden:

~~Schwerwiegender Hautausschlag mit Blasenbildung oder Hautabschuppung und möglicherweise Blasen in Nase und Mund (Stevens-Johnson-Syndrom).~~

### *Exazerbation eines hereditären Angioödems*

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt aufgenommen werden:

**Bei Patienten mit hereditärem Angioödem kann Tamoxifen Symptome eines Angioödems induzieren oder verschlimmern.**

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

**„Exazerbation eines hereditären Angioödems“**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittel> beachten?“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Arzneimittel> einnehmen,

- **wenn Sie ein hereditäres Angioödem in der Vorgeschichte haben, da <Arzneimittel> Symptome eines hereditären Angioödems verursachen oder verschlimmern kann. Wenn bei Ihnen Symptome wie Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge und/oder des Rachens mit Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen auftreten, suchen Sie umgehend einen Arzt auf.**

- Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Brechen Sie die Anwendung von <Arzneimittel> ab und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Hilfe:

**Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen (Angioödem). <Arzneimittel> kann die Symptome eines hereditären Angioödems verursachen oder verschlimmern.**

#### *Ausscheidung und Akkumulation von Tamoxifen in Muttermilch*

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.6

Die Warnhinweise sollten wie folgt geändert/überarbeitet werden:

Stillzeit

**Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass** ~~Es ist nicht bekannt, ob <Arzneimittel>~~ **und seine aktiven Metaboliten** in die Muttermilch übergehen ~~und~~ **dort über die Zeit akkumulieren**. Deshalb ist die Anwendung des Arzneimittels während der Stillzeit nicht empfohlen. Bei der Entscheidung darüber, ob entweder abgestillt oder <Arzneimittel> abgesetzt wird, sollte die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter Berücksichtigung finden.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15. März 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	13. Mai 2021