

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Tamoxifen wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur über eine verminderte Knochendichte bei prämenopausalen Frauen und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Tamoxifen und einer verminderten Knochendichte bei prämenopausalen Frauen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Tamoxifen-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanmeldungen über eine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG), darunter in einigen Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Tamoxifen und einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Tamoxifen-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

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

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Es sollte folgender Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme hinzugefügt werden:

[...]

In Studien mit prämenopausalen Frauen, die zur Senkung des Brustkrebsrisikos oder zur Behandlung von Brustkrebs mit Tamoxifen behandelt wurden, wurde eine Abnahme der Knochendichte festgestellt. Prämenopausale Frauen, die [Arzneimittelname] einnehmen, sollten gemäß den lokalen klinischen Leitlinien über Maßnahmen zur Erhaltung der Knochengesundheit aufgeklärt werden.

[...]

Es sollte folgender Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme hinzugefügt werden:

[...]

[Arzneimittelname] kann in der empfohlenen Dosierung das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegendem Risiko für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit kardialen Komorbiditäten oder Patienten, die bereits mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten wird eine EKG- und Elektrolytüberwachung empfohlen.

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

[...]

[Arzneimittelname] kann in der empfohlenen Dosierung das QTc-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, kann die QT-Verlängerung weiter verstärken. Daher ist bei einer solchen Kombination Vorsicht geboten, und bei diesen Patienten wird eine EKG- und Elektrolytüberwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

erniedrigte Knochendichte (prämenopausale Frauen)

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

QT-Verlängerung

- Abschnitt 4.9

Wenn ein ähnlicher Wortlaut noch nicht implementiert ist, sollte folgender Warnhinweis hinzugefügt werden:

[...]

In der Literatur gibt es Berichte, dass Tamoxifen bei Anwendung in mehrfacher Standarddosis mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG in Verbindung gebracht werden kann.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Es sollte folgender Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme hinzugefügt werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

In Studien mit Frauen vor den Wechseljahren, die Tamoxifen zur Senkung des Brustkrebsrisikos oder zur Behandlung von Brustkrebs einnahmen, wurde eine Abnahme der Knochendichte festgestellt. Wenn Sie eine Frau vor den Wechseljahren sind und sich einer Behandlung mit [Arzneimittelname] unterziehen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wie Sie Ihre Knochengesundheit erhalten können.

[...]

Es sollte folgender Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme hinzugefügt werden:

Wenn Sie unter Herzerkrankungen leiden, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) oder einer Erkrankung, die als verlängertes QT-Syndrom (QT-Intervall-Verlängerung) bezeichnet wird, kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen bei der Anwendung von [Arzneimittelname] erhöht sein.

[...]

Einnahme von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt <oder Apotheker> insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

[...]

- **Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie den Herzrhythmus beeinflussen.**

[...]

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Abnahme der Knochendichte bei Frauen vor den Wechseljahren

Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens (verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2026
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15. März 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Mai 2026