

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 tamoxifen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over toxische epidermale necrolyse uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in enkele gevallen een nauw tijdelijk verband en ook gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen tamoxifen en toxische epidermale necrolyse ten minste een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat concludeerde dat de productinformatie van producten die tamoxifen bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Update van rubriek 4.4 van de SPC met opname van een waarschuwing over het risico van ernstige huidbijwerkingen (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse met tamoxifen. Update van rubriek 4.8 van de SPC om de bijwerking 'toxische epidermale necrolyse' toe te voegen met de frequentie zelden. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Gezien de beschikbare gegevens over de exacerbatie van angio-oedeem uit de literatuur en spontane meldingen, met inbegrip van het bewijs van een nauw tijdelijk verband, een positieve de-challenge en ook gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen tamoxifen en de exacerbatie van erfelijk angio-oedeem ten minste een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat concludeerde dat de productinformatie van producten die tamoxifen bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Update van rubriek 4.4 van de SPC met opname van een waarschuwing over het risico van exacerbatie van erfelijk angio-oedeem met tamoxifen. Update van rubriek 4.8 van de SPC om de bijwerking "exacerbatie van erfelijk angio-oedeem" toe te voegen met de frequentie 'niet bekend'. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over de uitscheiding en accumulatie van tamoxifen en de actieve metabolieten daarvan in de moedermelk is de leidende lidstaat van mening dat de productinformatie van producten die tamoxifen bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Update van rubriek 4.6 van de SPC om de waarschuwing over het gebruik van tamoxifen bij borstvoeding te wijzigen.

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 tamoxifen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tamoxifen 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 tamoxifen 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 de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

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~~)

Toxische epidermale necrolyse

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd (wanneer een waarschuwing over het risico op SCAR's nog niet is opgenomen in rubriek 4.4 van de SPC):

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met <geneesmiddel>. Op het moment dat tamoxifen wordt voorgeschreven, moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet <geneesmiddel> onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of TEN tijdens het gebruik van <geneesmiddel>, mag de behandeling met <geneesmiddel> bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie zelden:

"Toxische epidermale necrolyse"^a

Bijsluiter

- Rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?"

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen - 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel':

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn gemeld in verband met behandeling met tamoxifen. Stop met het gebruik van <geneesmiddel> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de verschijnselen krijgt die samengaan met deze ernstige huidreacties en die zijn beschreven in rubriek 4.

- Rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen"

'Stop met <geneesmiddel> en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:'

Roodachtige, niet-verheven, schijfvormige plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, afschilfering van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse) - deze bijwerkingen komen zelden voor.

De verwijzing naar het Stevens-Johnson-syndroom die momenteel is opgenomen onder de subrubriek 'Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)' moet als volgt worden verwijderd:

- ~~Ernstige uitslag met blaren of afschilfering van de huid en mogelijk blaren in de mond en neus (syndroom van Stevens-Johnson).~~

Exacerbatie van erfelijk angio-oedeem

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Bij patiënten met erfelijk angio-oedeem kan tamoxifen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie 'niet bekend':

"Exacerbatie van erfelijk angio-oedeem "

Bijsluiter

- Rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn"

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Overleg met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt

- = **Als u een voorgeschiedenis heeft van erfelijk angio-oedeem, omdat <geneesmiddel> verschijnselen van erfelijk angio-oedeem kan veroorzaken of verergeren. Als u klachten heeft zoals zwelling van het gezicht, de lippen, tong en/of keel met problemen met slikken of moeite met ademen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.**

- Rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen"

Stop met het innemen van tamoxifen en vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt – mogelijk heeft u dringend medische behandeling nodig

Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, problemen met slikken of moeite met ademen (angio-oedeem). <geneesmiddel> kan verschijnselen van erfelijk angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

Uitscheiding en accumulatie van tamoxifen in moedermelk

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

De waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd:

Borstvoeding

Beperkte gegevens suggereren dat het niet bekend is of <geneesmiddel> **en zijn actieve metabolieten worden** uitgescheiden **en zich na verloop van tijd ophopen** in de moedermelk, daarom wordt het geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij de beslissing om de borstvoeding te staken of <geneesmiddel>_stop te zetten, moet rekening worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 Maart 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	13 Mei 2021