

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 uit de literatuur over verminderde botmineraaldichtheid bij premenopauzale vrouwen, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen tamoxifen en verminderde botmineraaldichtheid bij premenopauzale vrouwen ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tamoxifen bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram (ECG) uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve de-challenge en/of re-challenge en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen tamoxifen en verlenging van het QT-interval op het ECG ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tamoxifen bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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 (bevatten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

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, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)>

Samenvatting van productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing en voorzorgsmaatregel dienen als volgt te worden toegevoegd:

[...]

In onderzoek bij premenopauzale vrouwen die met tamoxifen werden behandeld ter vermindering van het risico op borstkanker of voor de behandeling van borstkanker, is melding gemaakt van afnames van de botmineraaldichtheid. Vrouwen in de premenopauze die <naam van het product> gebruiken, moeten geadviseerd worden over maatregelen om de botgezondheid te behouden, volgens lokale klinische richtlijnen.

[...]

Een waarschuwing en voorzorgsmaatregel dienen als volgt te worden toegevoegd:

[...]

Bij de aanbevolen dosering kan <naam van het product> het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) verlengen, met name bij patiënten met onderliggende risico's op QT-verlenging, onder wie patiënten met cardiale comorbiditeiten of patiënten die reeds behandeld worden met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). ECG- en elektrolytenbewaking wordt bij dergelijke patiënten aanbevolen.

[...]

- Rubriek 4.5

Een interactie dient als volgt te worden toegevoegd:

[...]

Bij de aanbevolen dosering kan <naam van het product> het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) verlengen. Gelijktijdig gebruik van <naam van het product> met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan de QT-verlenging verder versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij een dergelijke combinatie en wordt ECG- en elektrolytenmonitoring aanbevolen bij dergelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

[...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder SOC 'Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

Verminderde botmineraaldichtheid (premenopauzale vrouwen)

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder SOC 'Hartaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

QT-verlenging

- Rubriek 4.9

Als er nog geen vergelijkbare formulering wordt gebruikt, dient een waarschuwing als volgt te worden toegevoegd:

[...]

Er zijn meldingen in de literatuur dat tamoxifen toegediend in een veelvoud van de standaarddosis gepaard kan gaan met verlenging van het QT-interval op het ECG.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Een waarschuwing en voorzorgsmaatregel dienen als volgt te worden toegevoegd:

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

[...]

In onderzoek naar gebruik van tamoxifen bij vrouwen in de premenopauze om de kans op borstkanker te verkleinen of om borstkanker te behandelen, is een afname van de botdichtheid gemeld. Als u een vrouw in de premenopauze bent die een behandeling met <naam van het product> krijgt, vraag dan uw arts om advies over manieren om uw botten gezond te houden.

[...]

Een waarschuwing en voorzorgsmaatregel dienen als volgt te worden toegevoegd:

Als u een hartaandoening heeft, waaronder hartritmestoornissen (aritmie), zoals een aandoening die 'lange QT-syndroom' wordt genoemd (QT-intervalverlenging), kan het risico op hartritmestoornissen toenemen bij het gebruik van <naam van het product>.

[...]

Andere geneesmiddelen en tamoxifen

U moet uw arts <of apotheker> in elk geval op de hoogte brengen indien u de volgende geneesmiddelen neemt:

[...]

- **Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hartritme beïnvloeden.**

[...]

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Verminderde botdichtheid bij vrouwen in de premenopauze

Veranderingen in de elektrische activiteit van het hart (elektrocardiogram QT verlengd)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2026, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14 mei 2026