

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (PSUR) för tamoxifen dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data om toxisk epidermal nekrolys från litteraturen och spontana rapporter, i vissa fall med ett tidsmässigt nära förhållande, och med hänsyn till en trolig verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan tamoxifen och toxisk epidermal nekrolys åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tamoxifen ska uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att lägga till en varning gällande risken för allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reaction) inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys med tamoxifen. Uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén för att lägga till biverkningen ”toxisk epidermal nekrolys” med frekvensen sällsynt. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Med hänsyn till tillgängliga data om exacerbation av angioödem från litteraturen och spontana rapporter, inklusive evidens på ett tidsmässigt nära förhållande, positivt svar vid utsättning (positive de-challenge), och med hänsyn till en trolig verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten att ett orsakssamband mellan tamoxifen och exacerbation av arvet angioödem åtminstone är en rimlig möjlighet. Den ledande medlemsstaten drar slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tamoxifen ska uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att lägga till en varning gällande risken för exacerbation av arvet angioödem med tamoxifen. Uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén för att lägga till biverkningen ”exacerbation av arvet angioödem” med frekvensen ingen känd frekvens. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturen om utsöndring och ackumulering av tamoxifen och dess aktiva metaboliter i bröstmjolk anser den ledande medlemsstaten att produktinformationen för produkter som innehåller tamoxifen ska uppdateras i enlighet med dessa.

Uppdatering av avsnitt 4.6 i produktresumén för att ändra varningen gällande användning av tamoxifen vid amning.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tamoxifen anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tamoxifen är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller tamoxifen för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Toxisk epidermal nekrolys

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande (i de fall en varning för SCAR inte redan är inkluderad i avsnitt 4.4. i produktresumén):

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med <läkemedel>. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienten informeras om tecknen och symtomen och noga övervakas avseende hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska behandling med <läkemedel> omedelbart avbrytas och alternativ behandling övervägas (efter behov). Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS eller TEN vid användning av <läkemedel> får behandling med <läkemedel> aldrig sättas in hos patienten igen.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under systemorganklassen (SOC) Hud och subkutan vävnad, med frekvensen sällsynt:

”Toxisk epidermal nekrolys^a”

Bipacksedel

- Avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar <läkemedel>”

Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med <läkemedel>:

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med <läkemedel>. Sluta ta <läkemedel> och kontakta läkare omedelbart om du märker något av de symtom som är förknippade med de allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

- Avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”

”Sluta ta <läkemedel> och kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever något av följande symtom:”

Rödaktiga, icke upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålén, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) – dessa biverkningar är sällsynta.

Hänvisning till Stevens-Johnsons syndrom som för närvarande finns under frekvensen ”Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)” ska tas bort enligt följande:

- ~~Allvarligt hudutslag med blåsor eller hudfjällning och eventuellt blåsor i munnen och näsan (Stevens-Johnsons syndrom)~~

Exacerbation av hereditärt angioödem

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Hos patienter med hereditärt angioödem kan tamoxifen orsaka eller förvärra symtom på angioödem.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under systemorganklassen (SOC) Hud och subkutan vävnad, med frekvensen ”ingen känd frekvens”:

”Exacerbation av hereditärt angioödem”

Bipacksedel

- Avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du tar <läkemedel>”

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <läkemedel>

- **Om du har hereditärt (ärfligt) angioödem eftersom <läkemedel> kan orsaka eller förvärra symtom på hereditärt angioödem. Om du får symtom som t.ex. svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg med svårigheter att svälja eller andas, kontakta omedelbart läkare.**

- Avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”

Sluta ta <läkemedel> och kontakta omedelbart läkare om du märker någon av följande biverkningar – du kan behöva akut läkarvård.

Svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg, svårigheter att svälja eller andas (angioödem). <Läkemedel> kan orsaka eller förvärra symtom på hereditärt angioödem.

Utsöndring och ackumulering av tamoxifen i bröstmjolk

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Varningen ska ändras enligt följande:

Amning

Begränsade data tyder på att ~~Det är inte känt om~~ **<läkemedel> och dess aktiva metaboliter utsöndras och ackumuleras över tid** i bröstmjolk och läkemedlet rekommenderas därför inte vid amning. Beslutet att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med <läkemedel> ska ta i beaktande hur viktigt läkemedlet är för modern.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 mars 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	13 maj 2021