

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тамоксифен, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата и спонтанните съобщения за токсична епидермална некролиза, включително в някои случаи с тясна времева връзка, и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, водещата държава членка счита, че причинно-следствена връзка между тамоксифен и токсична епидермална некролиза, най-малко е възможно да съществува. Водещата държава членка заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи тамоксифен, трябва да се измени съответно.

Актуализация на точка 4.4 от КХП с включване на предупреждение относно риска от тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, при лечение с тамоксифен.

Актуализация на точка 4.8 от КХП с добавяне на нежеланата реакция „токсична епидермална некролиза“ в категория по честота „редки“. Листовката се актуализира съответно.

С оглед на наличните данни за обостряне на ангиоедем от литературата и спонтанните съобщения, включително доказателства за тясна връзка във времето, отшумяване на симптомите при спиране на тамоксифен и с оглед на вероятния механизъм на действие, водещата държава-членка счита, че причинно-следствена връзка между тамоксифен и обострянето на наследствения ангиоедем е най-малко възможно да съществува. Водещата държава членка заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи тамоксифен, трябва да се измени съответно.

Актуализиране на точка 4.4 от КХП с добавяне на предупреждение относно риска от обостряне на наследствен ангиоедем при лечение с тамоксифен. Актуализиране на точка 4.8 от КХП с добавяне на нежеланата реакция „обостряне на наследствен ангиоедем“ с неизвестна честота. Листовката е актуализирана своевременно.

С оглед на наличните данни от литературата за екскрецията и кумулирането на тамоксифен и активните му метаболити в кърмата, водещата държава членка заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи тамоксифен, трябва да се измени съответно

Актуализиране на точка 4.6 от КХП с добавяне на предупреждение относно употребата на тамоксифен при кърмене.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за тамоксифен CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) тамоксифен, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи тамоксифен, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и)
продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Токсична епидермална некролиза

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение, както следва (когато предупреждение относно риска от SCAR все още не е включено в точка 4.4 на КХП):

Във връзка с лечението с <лекарство> се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. При предписване пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, <лекарство> трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако при употребата на <лекарство> пациентът развие сериозна реакция, като напр. SJS или TEN, лечението на пациента с <лекарство> не трябва повече да се подновява.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория по честота „редки“:

“Токсична епидермална некролиза^a”

Листовка

- Точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете <лекарство>”

Предупреждения и предпазни мерки – Внимавайте особено с <лекарство>:

Сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивън-Джонсън и токсична епидермална некролиза, се съобщават във връзка с лечението с <лекарство>. Спрете употребата на <лекарство> и незабавно потърсете медицинска помощ, ако

забележите някои от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

- Точка 4 „Възможни нежелани реакции“

Спрете употребата на <лекарство> и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните симптоми:’

Червеникави плоски петна по тялото, които са с форма на мишена или кръгли, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Появата на тези сериозни кожни обриви може да се предхожда от повишена температура и грипозни симптоми [синдром на Стивън-Джонсън, токсична епидермална некролиза] – тези нежелани реакции възникват рядко.

Споменаването на синдрома на Stevens-Johnson, понастоящем включено в категория по честота „Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)“ трябва да се задраска както следва:

- ~~Тежък обрив с мехури или обеляване на кожата и евентуално мехури в устата и носа (синдром на Stevens-Johnson).~~

Обостряне на наследствен ангиоедем

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение както следва:

При пациенти с наследствен ангиоедем тамоксифен може да предизвика или да обостри симптомите на ангиоедем.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория с неизвестна честота:

„Обостряне на наследствен ангиоедем“

Листовка

- Точка 2 “Какво трябва да знаете, преди да приемете <лекарство>”

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете <лекарство>

- **Ако имате анамнеза за наследствен ангиоедем, тъй като <Лекарство> може да предизвика или да влоши симптомите на наследствения ангиоедем. Ако получите симптоми като напр. подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото със затруднено гълтане или дишане, незабавно се свържете с лекар.**

- Точка 4 “Възможни нежелани реакции”

Спрете приема на<лекарство> и кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение

Подуване на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено гълтане или дишане (ангиоедем). <Лекарство> може да предизвика или да влоши симптомите на наследствения ангиоедем.

Екскреция на тамоксифен и кумулиране в кърмата

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Предупреждението трябва да се измени както следва:

Кърмене

Ограничени данни показват, че Не е известно дали <лекарство> **и активните му метаболити се** екскретират **и кумулират с времето** в кърмата, поради това не се препоръчва употребата на лекарството по време на кърмене. Трябва да се вземе решение

дали да се преустанови кърменето или да се преустанови <лекарство>, като трябва да се вземе предвид ползата на лекарството за майката.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	м. януари 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	13 май 2021 г.

Приложение I

Оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ