

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ταμοξιφαίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τοξική επιδερμική νεκρόλυση από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις της στενής χρονικής σχέσης, και λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεωρεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της ταμοξιφαίνης και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Το Επικεφαλής Κράτος Μέλος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν ταμοξιφαίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ με τη συμπερίληψη της προειδοποίησης για τον κίνδυνο σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης με την ταμοξιφαίνη. Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με την προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας «τοξική επιδερμική νεκρόλυση» με συχνότητα σπάνια. Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την παρόξυνση του αγγειοιδήματος από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων των ενδείξεων μιας στενής χρονικής σχέσης, μιας θετικής παύσης πρόκλησης, και λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεωρεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της ταμοξιφαίνης και της παρόξυνσης του κληρονομικού αγγειοιδήματος είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Το Επικεφαλής Κράτος Μέλος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν ταμοξιφαίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ με την προσθήκη μιας προειδοποίησης για τον κίνδυνο παρόξυνσης κληρονομικού αγγειοιδήματος με την ταμοξιφαίνη. Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με την προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας «παρόξυνση κληρονομικού αγγειοιδήματος» με συχνότητα μη γνωστή. Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση και τη συσσώρευση της ταμοξιφαίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα από τη βιβλιογραφία, το Επικεφαλής Κράτος Μέλος θεωρεί ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν ταμοξιφαίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.6 της ΠΧΠ για την τροποποίηση της προειδοποίησης σχετικά με τη χρήση της ταμοξιφαίνης στον θηλασμό.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ταμοξιφαίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ταμοξιφαίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ταμοξιφαίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής (όταν δεν περιλαμβάνεται ήδη μια προειδοποίηση για τον κίνδυνο SCARs στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ):

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, σε σχέση με τη θεραπεία με το <φάρμακο>. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, το <φάρμακο> πρέπει να αποσύρεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας εναλλακτικής θεραπείας (ανάλογα με την περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση του <φάρμακο>, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με το <φάρμακο> σε αυτόν τον ασθενή σε οποιαδήποτε στιγμή.

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) κάτω από την ΚΟΣ Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα σπάνια:

«Τοξική επιδερμική νεκρόλυση»

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <φάρμακο>»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις – Προσέξτε ιδιαίτερα με το <φάρμακο>:

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε σχέση με τη θεραπεία με το <φάρμακο>. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το < φάρμακο > και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

- Παράγραφος 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»

«Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το <φάρμακο> και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:»

Κοκκινωπές, μη ανυψωμένες, ομοιάζουσες με στόχο ή κυκλικές κηλίδες στον κορμό, συχνά με κεντρικές φλύκταινες, απολέπιση δέρματος, έλκη στο στόμα, τον λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να προηγηθούν πυρετού και συμπτωμάτων που μοιάζουν με γρίπη [σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση] - αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σπάνια.

Η αναφορά στο σύνδρομο Stevens Johnson που περιλαμβάνεται επί του παρόντος στην υπο-παράγραφο «Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) πρέπει να διαγραφεί ως εξής:

- ~~Σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες ή απολέπιση του δέρματος και πιθανώς φλύκταινες στο στόμα και τη μύτη (σύνδρομο Stevens-Johnson).~~

Παρόξυνση κληρονομικού αγγειοοιδήματος

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα, η ταμοξιφαίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) κάτω από την ΚΟΣ διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με συχνότητα «μη γνωστή»:

«Παρόξυνση κληρονομικού αγγειοοιδήματος»

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <φάρμακο>»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το <φάρμακο>.

- **Εάν έχετε ιστορικό κληρονομικού αγγειοοιδήματος, καθώς το <φάρμακο> μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα του κληρονομικού αγγειοοιδήματος. Εάν εμφανίσετε συμπτώματα, όπως πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λαιμού με δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό.**

- Παράγραφος 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»

Σταματήστε να παίρνετε το <φάρμακο> και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία

Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή (αγγειοοίδημα). Το <φάρμακο> μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα του κληρονομικού αγγειοοιδήματος.

Απέκκριση και συσσώρευση ταμοξιφαίνης στο μητρικό γάλα

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Η προειδοποίηση πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι~~Δεν είναι γνωστό εάν~~ το <φάρμακο> **και οι ενεργοί μεταβολίτες του** απεκκρίνονται **και συσσωρεύονται με τον χρόνο** στο ανθρώπινο γάλα, ως εκ τούτου, το <φάρμακο> δεν συνιστάται τη διάρκεια του θηλασμού. Για την απόφαση είτε της διακοπής του θηλασμού είτε της διακοπής του <φάρμακο> πρέπει να λαμβάνει υπόψη η σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαρτίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	13 Μαΐου 2021