

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Prenant en compte le rapport d'évaluation du PRAC sur le/les rapport(s) périodiques de pharmacovigilance (PSUR) sur le tamoxifène, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

A la lumière des données disponibles sur la nécrolyse épidermique toxique dans la littérature et dans les rapports spontanés faisant état de certains cas de relation temporelle étroite et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre principal considère qu'une relation de cause à effet entre le tamoxifène et la nécrolyse épidermique toxique est au moins une éventualité raisonnable. L'État membre principal a conclu que la notice d'information des produits contenant du tamoxifène devrait être modifiée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP avec inclusion d'une mise en garde sur le risque de réactions cutanées sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique avec le tamoxifène. Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin d'ajouter l'effet indésirable « nécrolyse épidermique toxique » à une fréquence rare. La notice devra être mise à jour en conséquence.

A la lumière des données disponibles sur l'exacerbation d'angioedème dans la littérature et dans les rapports spontanés, incluant des preuves d'une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif et compte-tenu d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre principal considère qu'une relation de cause à effet entre le tamoxifène et l'exacerbation d'angioedème héréditaire est au moins une éventualité raisonnable. L'État membre principal a conclu que la notice d'information sur les produits contenant du tamoxifène devrait être modifiée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP pour ajouter une mise en garde concernant le risque d'exacerbation d'angioedème héréditaire avec le tamoxifène. Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin d'ajouter l'effet indésirable « exacerbation de l'angioedème héréditaire » à une fréquence indéterminée. La notice devra être mise à jour en conséquence.

A la lumière des données disponibles dans la littérature sur l'excrétion et l'accumulation du tamoxifène et de ses métabolites dans le lait maternel, l'État membre principal considère que l'information produit des produits contenant du tamoxifène devrait être modifiée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.6 du RCP pour ajouter une mise en garde concernant l'utilisation du tamoxifène pendant l'allaitement.

Le CMDh accepte les conclusions scientifiques faites par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant le tamoxifène, le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du tamoxifène est inchangé sous réserve des modifications proposées dans la notice d'information.

Selon l'avis du CMDh, la/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation unique du PSUR devraient être modifiées. Dans la mesure où des médicaments supplémentaires contenant du tamoxifène sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont sujets à des procédures d'autorisation futures dans l'UE, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prennent bien en compte la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications de la notice d'information sur le/les médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications devant être intégrées dans les rubriques correspondantes de la notice d'information sur le produit (nouveau texte souligné et en gras, texte supprimé ~~barré~~)

Nécrolyse épidermique toxique

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit (lorsqu'une mise en garde sur les risques de SCAR n'est pas déjà incluse dans la rubrique 4.4 des RCP) :

Des réactions cutanées sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) qui peuvent menacer le pronostic vital ou s'avérer fatals, ont été rapportées en association avec le traitement par <médicament>. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les réactions cutanées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Si des signes et symptômes suggérant l'apparition de ces réactions se produisent, le <médicament> doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SJS ou une NET en prenant <médicament>, le traitement par <médicament> ne doit pas être repris chez ce patient, à quelque moment que ce soit.

- Rubrique 4.8

Le/les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doivent être ajoutés dans la catégorie des affections de la peau et du tissu sous-cutané à une fréquence rare :

« Nécrolyse épidermique toxique »^a

Notice

- Rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <médicament> »

Mises en garde et précautions – Prendre des précautions particulières avec <médicament> :

Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées en association avec le traitement par

<médicament>. Arrêtez de prendre <médicament> et consultez immédiatement un médecin si vous constatez l'un des symptômes associés aux réactions cutanées graves décrites à la rubrique 4.

- Rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »

« Arrêtez de prendre <médicament> et consultez immédiatement un médecin si vous constatez l'un des symptômes suivants : »

Taches rougeâtres non surélevées, de type cible ou circulaires sur le tronc, souvent avec cloque centrale, desquamation cutanée, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes s'apparentant à ceux de la grippe [syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique] – ces effets indésirables sont rares.

Le référence au syndrome de Stevens Johnson incluse actuellement dans la sous-rubrique « Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) » devrait être supprimée comme suit :

- ~~• Une éruption cutanée grave accompagnée de cloques ou de desquamation de la peau et ulcérations éventuelles dans la bouche et le nez (syndrome de Stevens-Johnson).~~

Exacerbation de l'angioœdème héréditaire

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Chez les patients présentant un angioœdème héréditaire, le tamoxifène peut provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème.

- Rubrique 4.8

Le/les effet(s) indésirable(s) suivant(s) doivent être ajoutés dans la catégorie des affections de la peau et des tissus sous-cutanés à une fréquence « indéterminée » :

« Exacerbation de l'angioœdème héréditaire »

Notice

- Rubrique 2 « Que faut-il savoir avant de prendre <médicament> »

Avertissements et précautions

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <médicament>

- **Si vous avez des antécédents d'angioœdème héréditaire, <Médicament> peut provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire. Si vous présentez des symptômes tels qu'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge associés à des difficultés à avaler ou à respirer, contactez immédiatement un médecin.**

- Rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? »

Arrêtez de prendre <médicament> et demandez conseils sans délai à votre médecin si vous remarquez les effets secondaires suivants – il se peut que vous ayez besoin d'un traitement médical d'urgence

Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer (angioœdème). <Médicament> peut provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire.

Élimination du tamoxifène et accumulation dans le lait maternel

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

La mise en garde devrait être modifiée comme suit :

Allaitement

Des données limitées suggèrent que ~~On ne sait pas si~~ <médicament> **et ses métabolites actifs sont** éliminés **et s'accumulent au cours du temps** dans le lait maternel, par conséquent, l'utilisation du médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par <médicament> doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier pour la mise en application de cet avis

| | |
|--|------------------------------|
| Adoption de l'avis du CMDh : | Janvier 2021 réunion du CMDh |
| Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes à l'avis : | 15 mars 2021 |
| Mise en application de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) : | 13 mai 2021 |