

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per tamoxifene, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla necrolisi epidermica tossica tratti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il Lead Member State ritiene che una relazione causale tra tamoxifene e necrolisi epidermica tossica sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il Lead Member State ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti tamoxifene devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP con l'inclusione di un'avvertenza sul rischio di reazioni avverse cutanee severe (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica con tamoxifene. Aggiornamento del paragrafo 4.8 del RCP per aggiungere la reazione avversa "necrolisi epidermica tossica" con frequenza rara. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sull'esacerbazione dell'angioedema tratti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, che includono l'evidenza di una stretta relazione temporale, di un de-challenge positivo e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il Lead Member State ritiene che una relazione causale tra tamoxifene e l'esacerbazione dell'angioedema ereditario sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il Lead Member State ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti tamoxifene devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP per aggiungere un'avvertenza sul rischio di esacerbazione dell'angioedema ereditario con tamoxifene. Aggiornamento del paragrafo 4.8 del RCP per aggiungere la reazione avversa "esacerbazione dell'angioedema ereditario" con frequenza non nota. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sull'escrezione e accumulo di tamoxifene e dei suoi metaboliti attivi nel latte materno tratti dalla letteratura, il Lead Member State ritiene che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti tamoxifene devono essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento del paragrafo 4.6 del RCP per modificare l'avvertenza sull'uso di tamoxifene nell'allattamento.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tamoxifene il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tamoxifene sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tamoxifene fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di

autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Necrolisi epidermica tossica

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

La seguente avvertenza deve essere aggiunta (qualora un'avvertenza sul rischio di SCAR non sia già inclusa nel paragrafo 4.4 del RCP):

In associazione al trattamento con <medicinale> sono state riportate severe reazioni avverse cutanee (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), che includono la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o fatali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, <medicinale> deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato). Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o TEN con l'uso di <medicinale>, il trattamento con <medicinale> in questo paziente non deve essere ripreso in nessun momento.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza rara:

"Necrolisi epidermica tossica"

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>"

Avvertenze e precauzioni – Faccia particolare attenzione con <medicinale>:

In associazione al trattamento con <medicinale> sono state riportate reazioni cutanee gravi, incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

Interrompa il trattamento con <medicinale> e consulti immediatamente il medico se osserva uno dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritte nel paragrafo 4.

- Paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"

"Interrompa il trattamento con <medicinale> e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno dei seguenti sintomi:"

Macchie rossastre non rialzate sul tronco a forma di bersaglio o circolari, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simili a quelli influenzali [sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica] - questi effetti indesiderati si verificano raramente.

Il riferimento alla sindrome di Stevens Johnson attualmente incluso nella sottosezione "Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000) deve essere eliminato come segue:

- ~~Una grave eruzione cutanea con vesciche o desquamazione della pelle e possibili vesciche nella bocca e nel naso (sindrome di Stevens-Johnson).~~

Esacerbazione di angioedema ereditario

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

La seguente avvertenza deve essere aggiunta:

Nei pazienti con angioedema ereditario, il tamoxifene può indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta al SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza "non nota":

"Esacerbazione dell'angioedema ereditario"

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>"

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <medicinale>

- **se ha una storia di angioedema ereditario poiché <medicinale> può causare o peggiorare i sintomi dell'angioedema ereditario. Se si verificano sintomi come gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola con difficoltà a deglutire o respirare, si rivolga immediatamente al medico.**

- Paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"

Interrompa il trattamento con <medicinale> e informi immediatamente il medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati - potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti.

Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà a deglutire o respirare (angioedema). <Medicinale> può causare o peggiorare i sintomi dell'angioedema ereditario.

Escrezione e accumulo di tamoxifene nel latte materno

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

L'avvertenza deve essere modificata come segue:

Allattamento

Dati limitati suggeriscono che ~~Non è noto se~~ **<medicinale> e i suoi metaboliti attivi siano** ~~escreti~~ **e si accumulino nel tempo** nel latte materno, pertanto il medicinale non è raccomandato

durante l'allattamento. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento con <medicinale> deve tenere conto dell'importanza del medicinale per la madre.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di gennaio 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 marzo 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	13 maggio 2021