

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tamoksyfenu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, pochodzących z literatury i spontanicznych zgłoszeń, zawierających w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, wiodące państwo członkowskie uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem tamoksyfenu a toksyczną nekrolizą naskórka jest co najmniej prawdopodobny. Wiodące państwo członkowskie doszło do wniosku, że druki informacyjne o produkcie leczniczym zawierającym tamoksyfen należy odpowiednio zmienić.

Należy uaktualnić punkt 4.4 ChPL dodając ostrzeżenie o ciężkich niepożądanych reakcjach skórnych (SCARs ang. severe cutaneous adverse reactions), obejmujących zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN ang. Toxic epidermal necrolysis) po zastosowaniu tamoksyfenu. Należy uaktualnić punkt 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego „toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka” z częstością występowania „rzadko”. Ulotka dla pacjenta została odpowiednio zaktualizowana.

W świetle dostępnych danych na temat zaostrenia obrzęku naczynioruchowego z literatury i spontanicznych zgłoszeń, w tym dowodzących bliskiego związku czasowego, pozytywnej reakcji po odstawieniu produktu oraz z uwagi na prawdopodobny mechanizm działania, wiodące państwo członkowskie uważa, że związek przyczynowy między tamoksyfenem a zaostreniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest co najmniej prawdopodobny. Wiodące państwo członkowskie stwierdziło, że druki informacyjne o produkcie zawierającym tamoksyfen należy odpowiednio zmienić.

Należy uaktualnić punkt 4.4 ChPL dodając ostrzeżenie o ryzyku zaostrenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po stosowaniu tamoksyfenu. Należy uaktualnić punkt 4.8 ChPL w celu dodania działania niepożądanego „zaostrenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego” o nieznanej częstości występowania. Ulotka dla pacjenta została odpowiednio zaktualizowana.

W świetle dostępnych danych z literatury dotyczących wydalania i kumulacji tamoksyfenu i jego aktywnych metabolitów w mleku kobiet karmiących, wiodące państwo członkowskie uważa, że druki informacyjne produktów zawierających tamoksyfen należy odpowiednio zmienić.

Należy uaktualnić punkt 4.6 ChPL w celu zmiany ostrzeżenia dotyczącego stosowania tamoksyfenu podczas karmienia piersią.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tamoksyfenu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego tamoksyfen pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające tamoksyfen są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie (jeżeli ostrzeżenie o ryzyku SCARs nie zostało już zawarte w punkcie 4.4 ChPL):

Podczas stosowania produktu <nazwa własna> notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz ściśle kontrolować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na takie reakcje, produkt <nazwa własna> należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, po zastosowaniu produktu <nazwa własna>, nie należy nigdy wznowiać leczenia produktem leczniczym <nazwa własna>.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” „klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „rzadko”:

„Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka^a”

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>”

Ostrzeżenia i środki ostrożności - zachować szczególną ostrożność stosując lek <nazwa własna>

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> występowały ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanych w punkcie 4, należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zgłosić się do lekarza.

- Punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

„W przypadku zauważenia któregoś z następujących objawów, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i zgłosić się do lekarza:”

Czerwonawe, niewypukłe, przypominające tarcze lub okrągłe plamy na tułowi, często z centralnymi pęcherzami, złuszczeniem się skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Takie objawy ciężkiej wysypki skórnej mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka) - te działania niepożądane występują rzadko.

Odniesienie do zespołu Stevensa-Johnsona zawarte obecnie w sekcji „rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)” należy usunąć:

- Ciężka wysypka z pęcherzami lub złuszczeniem się skóry i prawdopodobnie pęcherzami w jamie ustnej i nosie (zespół Stevensa-Johnsona).

Zaostrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym tamoksyfen może wywołać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

- Punkt 4.8

Następujące działanie-(a) niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

„Zaostrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego”

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku <nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Jeśli u pacjenta występował kiedyś dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ponieważ lek <nazwa własna> może powodować lub nasilać objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpią objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła oraz trudności w połykaniu lub oddychaniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- Punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych - może być konieczne pilne leczenie

Obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy). <Nazwa własna> może powodować lub nasilać objawy dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Wydalanie i kumulacja tamoksyfenu w mleku matki

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Ostrzeżenie powinno zostać zmienione w następujący sposób:

Karmienie piersią

Z ograniczonych danych wynika, że produkt leczniczy <nazwa własna> i jego czynne metabolity są wydzielane i z czasem kumulują się w mleku kobiet karmiących, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> należy podjąć uwzględniając znaczenie leczenia matki.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15. marca 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	13. maja 2021 r.