

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Pe baza Raportului de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) asupra Rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tamoxifen, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre necroliza epidermică toxică din literatura de specialitate și raportările spontane, incluzând în unele cazuri o relație temporală strânsă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru principal consideră că o relație de cauzalitate între tamoxifen și necroliza epidermică toxică poate fi considerată o posibilitate cel puțin rezonabilă. Statul membru principal a concluzionat că informațiile despre produs în cazul medicamentelor care conțin tamoxifen trebuie modificate corespunzător.

Actualizarea punctului 4.4 din RCP cu includerea unei atenționări cu privire la riscul de reacții adverse severe cutanate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică la administrarea tamoxifen. Actualizarea punctului 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă „necroliză epidermică toxică” cu frecvență rară. Prospectul este actualizat corespunzător.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane cu privire la exacerbarea angioedemului, incluzând evidența unei strânse relații temporale, remiterea reacției adverse după întreruperea tratamentului (*positive de-challenge*) și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru principal consideră că o relație de cauzalitate între tamoxifen și exacerbarea angioedemului ereditar poate fi considerată o posibilitate cel puțin rezonabilă. Statul membru principal a concluzionat că informațiile despre produs în cazul medicamentelor care conțin tamoxifen trebuie modificate corespunzător.

Actualizarea punctului 4.4 din RCP pentru a adăuga o atenționare privind riscul de exacerbare a angioedemului ereditar la administrarea tamoxifen. Actualizarea punctului 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă „exacerbare a angioedemului ereditar”, cu frecvență necunoscută. Prospectul este actualizat corespunzător.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate, privind excreția și acumularea tamoxifen și a metaboliților săi activi în laptele matern, statul membru principal consideră că informațiile despre produs în cazul medicamentelor care conțin tamoxifen trebuie modificate în consecință.

Actualizarea punctului 4.6 din RCP pentru a modifica avertizarea privind utilizarea de tamoxifen în timpul alăptării.

CMDh este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției(autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tamoxifen, CMDh este de părere că raportul beneficiu-risc în cazul medicamentului/medicamentelor care conține/conțin tamoxifen este nemodificat, sub rezerva modificărilor propuse în informațiile despre produs.

CMDh își exprimă poziția conform căreia autorizația(autorizațiile) de punere pe piață a produselor din sfera acestei evaluări RPAS unice ar trebui să includă o variație. În măsura în care alte medicamente care conțin tamoxifen sunt autorizate în prezent în UE sau vor fi incluse în procedurile viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă statelor membre în cauză și solicitantului/deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare în mod corespunzător această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile despre produs pentru medicamentul(medicamentele)
autorizat(autorizate) la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile pentru produs (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat):

Necroliză epidermică toxică

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Punctul 4.4

Următoarea atenționare trebuie adăugată (unde o atenționare asupra riscului de SCAR nu este deja inclusă la punctul 4.4 din RCP):

În asociere cu tratamentul cu <numele medicamentului> au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta reacțiile cutanate. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, utilizarea <numele medicamentului> trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz). Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SSJ sau NET, la utilizarea <numele medicamentului>, tratamentul cu <numele medicamentului> nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

- Punctul 4.8

Următoarea(următoarele) reacție(reacții) adversă(adverse) trebuie adăugată/e sub clasificarea pe aparate, sisteme și organe la punctul Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu frecvență rară:

„Necroliză epidermică toxică^a”

Prospect

- Punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați <numele medicamentului>”

Atenționări și precauții - Aveți grijă deosebită când luați <numele medicamentului>:

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, în asociere cu tratamentul cu <numele medicamentului>. Încetați utilizarea

<numele medicamentului> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții grave la nivelul pielii, descrise la punctul 4.

- Punctul 4 „Reacții adverse posibile”

‘Nu mai utilizați <numele medicamentului> și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:’

Pete roșiatice care nu sunt proeminente, în formă de țintă sau circulare, la nivelul trunchiului, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulceratii la nivel gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave la nivelul pielii pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei [sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică] - aceste reacții adverse apar rar.

Referirea la sindromul Stevens Johnson inclusă în prezent la subpunctul ‘Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)’ trebuie ștearsă după cum urmează:

- ~~O erupție cutanată severă cu vezicule sau descuamare a pielii și posibil vezicule la nivelul gurii și nasului (sindrom Stevens-Johnson).~~

Exacerbarea angioedemului ereditar

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

La pacienții cu angioedem ereditar, administrarea de tamoxifen poate induce sau exacerba simptomele angioedemului.

- Punctul 4.8

Următoarea(următoarele) reacție(reacții) adversă(adverse) trebuie adăugată/e în clasificarea pe aparate, sisteme și organe, la punctul Afeccțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență ‘necunoscută’:

„Exacerbare a angioedemului ereditar”

Prospect

- Punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați <numele medicamentului>”

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua <numele medicamentului>

- **Dacă aveți istoric de angioedem ereditar, deoarece <numele medicamentului> poate cauza agravarea simptomelor angioedemului ereditar. Dacă aveți simptome precum umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, cu dificultăți la înghițire sau respirație, contactați imediat un medic.**

- Punctul 4 “Reacții adverse posibile”

Nu mai luați <numele medicamentului> și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem). <Numele medicamentului> poate cauza sau agrava simptomele de angioedem ereditar.

Excreția și acumularea de tamoxifen în laptele matern

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Punctul 4.6

Atenționarea trebuie modificată astfel:

Alăptarea

Datele limitate sugerează că ~~Nu se știe dacă~~ <numele medicamentului> **și metabolii activi ai acestuia** sunt excretați **și se acumulează în timp** în laptele uman, prin urmare medicamentul nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe administrarea de <numele medicamentului> trebuie să ia în considerare importanța medicamentului pentru mamă.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestor poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestor poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Întâlnirea CMDh din ianuarie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15 martie 2021
Implementarea acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	13 mai 2021