

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tamoksifeenia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Johtava jäsenvaltio katsoo kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevan toksista epidermaalista nekrolyysiä koskevan tiedon perusteella (joissakin tapauksissa todettiin tiivis ajallinen yhteys) ja todennäköisen vaikutusmekanismin huomioon ottaen, että syy-yhteys tamoksifeenin ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin välillä on vähintään kohtuullisen todennäköinen. Johtava jäsenvaltio totesi, että tamoksifeenia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 päivitetään lisäämällä siihen varoitus tamoksifeenin käyttöön liittyvästä vakavien ihoreaktioiden (SCAR), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin, riskistä. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 päivitetään lisäämällä siihen haittavaikutus ”toksinen epidermaalinen nekrolyysi” esiintymistiheydellä harvinainen. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Johtava jäsenvaltio katsoo kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevan angioedeeman pahenemista koskevan tiedon perusteella, mukaan lukien näyttö tiiviistä ajallisesta yhteydestä ja oireiden häviämisestä altistuksen päätyttyä, ja todennäköisen vaikutusmekanismin huomioon ottaen, että syy-yhteys tamoksifeenin ja perinnöllisen angioedeeman pahenemisen välillä on vähintään kohtuullisen todennäköinen. Johtava jäsenvaltio totesi, että tamoksifeenia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 päivitetään lisäämällä siihen varoitus tamoksifeenin käyttöön liittyvästä perinnöllisen angioedeeman pahenemisen riskistä. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 päivitetään lisäämällä siihen haittavaikutus ”perinnöllisen angioedeeman paheneminen” esiintymistiheydellä tuntematon. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Johtava jäsenvaltio katsoo kirjallisuudesta saatavilla olevan, tamoksifeenin ja sen aktiivisten metaboliittien ihmisen rintamaitoon erittymistä ja kertymistä koskevan tiedon perusteella, että tamoksifeenia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.6 päivitetään muuttamalla varoitusta tamoksifeenin käytöstä imetyksen aikana.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Tamoksifeenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että tamoksifeenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin tamoksifeenia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

### *Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*

#### **Valmisteyhteenvedo**

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä (jos valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 ei ole jo varoitusta vakavien ihoreaktioiden [SCAR] riskistä):

**<Kauppanimi>-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), myös Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava tällaisten reaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, <kauppanimi>-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoisia hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt <kauppanimi>-valmisteen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, <kauppanimi>-hoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.**

- Kohta 4.8

Seuraava(t) haittavaikutus (haittavaikutukset) on lisättävä elinjärjestelmään Iho ja ihonalainen kudokset esiintymistiheydellä harvinainen:

#### **”Toksinen epidermaalinen nekrolyysi”**

##### **Pakkausseloste**

- Kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta”

Varoitukset ja varotoimet – Ole erityisen varovainen <kauppanimi>-valmisteen suhteen:

**<Kauppanimi>-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Jos havaitset jonkin tällaisiin kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvän oireen, lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon.**

- Kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”

”Lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset jonkin seuraavista oireista:”

**Keskivartalolle muodostuvat punoittavat, litteät rengasmaiset tai pyöreät läiskät, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kuoriutuminen, suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat. Ennen tällaisia vakavia ihottumia voi ilmetä kuumetta ja flunssankaltaisia oireita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi) – nämä haittavaikutukset ovat harvinaisia.**

Nykyinen viittaus Stevens–Johnsonin oireyhtymään alaotsikon ”Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta)” alla on poistettava seuraavalla tavalla:

- ~~Vakava ihottuma, johon liittyy rakkuloiden ilmaantumista tai ihon kuoriutumista ja mahdollisesti rakkuloita suussa ja nenässä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).~~

### *Perinnöllisen angioedeeman paheneminen*

#### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

**Tamoksifeeni saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla potilailla.**

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmään Iho ja ihonalainen kudokset esiintymistiheydellä ”tuntematon”:

#### **”Perinnöllisen angioedeeman paheneminen”**

##### **Pakkausseloste**

- Kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta”

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkien henkilökunnan kanssa ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta

- **Jos sinulla on aiemmin ollut perinnöllinen angioedeema, sillä <kauppanimi>-valmiste saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen angioedeeman oireita. Jos sinulla ilmenee esimerkiksi kasvojen, huulten, kielen ja/tai nielun turvotuksen kaltaisia oireita, joihin liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.**

- Kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, lopeta <kauppanimi>-valmisteen käyttö ja kerro asiasta heti lääkärille – saatat tarvita kiireellistä hoitoa

**Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, nielemis- tai hengitysvaikeudet (angioedeema). <Kauppanimi>-valmiste saattaa aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen angioedeeman oireita.**

### *Tamoksifeenin erittyminen ja kertyminen rintamaitoon*

#### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.6

Varoitusta on muutettava seuraavalla tavalla:

Imetys

**Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että** ~~Ei tiedetä erittykö~~ <-kauppanimi>-valmiste **ja sen aktiiviset metaboliitit** erittyvät **ja kertyvät ajan kuluessa** ihmisen rintamaitoon, joten lääkettä ei suositella imetyksen aikana. Kun päätetään, lopetetaanko imetys vai <kauppanimi>-valmisteen käyttö, on otettava huomioon <kauppanimi>-valmisteen merkitys äidille.

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

### Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

|                                                                                                |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous tammikuu 2021 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 15.3.2021                   |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 13.5.2021                   |