

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tamoksifen, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o toksičnoj epidermalnoj nekrolizi dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, te s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, država članica koja vodi postupak smatra da je uzročna povezanost između tamoksifena i toksične epidermalne nekrolize u najmanju ruku razumno moguća. Država članica koja vodi postupak zaključila je da je sukladno tome potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tamoksifen.

Dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) ažurira se radi uvrštenja upozorenja o riziku od teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) kod primjene tamoksifena, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se radi dodavanja nuspojave „toksična epidermalna nekroliza“, uz kategoriju učestalosti „rijetko“. Sukladno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku.

S obzirom na podatke o egzacerbaciji angioedema dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući dokaze o bliskoj vremenskoj povezanosti i pozitivan *de-challenge* te s obzirom na plauzibilan mehanizam djelovanja, država članica koja vodi postupak smatra da je uzročna povezanost između tamoksifena i egzacerbacije nasljednog angioedema u najmanju ruku razumno moguća. Država članica koja vodi postupak zaključila je da je potrebno unijeti odgovarajuće izmjene u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tamoksifen.

Dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se radi uvrštenja upozorenja o riziku od egzacerbacije nasljednog angioedema kod primjene tamoksifena. Dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se radi dodavanja nuspojave „egzacerbacija nasljednog angioedema“, uz kategoriju učestalosti „nepoznato“. Uputa o lijeku se također ažurira.

S obzirom na podatke o izlučivanju i nakupljanju tamoksifena i njegovih aktivnih metabolita u majčinom mlijeku dostupne iz literature, država članica koja vodi postupak smatra da je potrebno unijeti odgovarajuće izmjene u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tamoksifen.

Dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka ažurira se radi izmjene upozorenja o primjeni tamoksifena tijekom dojenja.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tamoksifen, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tamoksifen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže tamoksifen trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Toksična epidermalna nekroliza

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje (ako upozorenje o rizicima od teških kožnih nuspojava već nije uključeno u dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka):

Kod primjene lijeka <naziv lijeka> prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome tih nuspojava te ih je potrebno pomno pratiti kako bi se uočila moguća pojava kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka <naziv lijeka> i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno). U slučaju da se tijekom primjene lijeka <naziv lijeka> u bolesnika razvije ozbiljna reakcija kao što je SJS ili TEN, nikada se ne smije ponovno uvesti liječenje tog bolesnika lijekom <naziv lijeka>.

- Dio 4.8

U kategoriju „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava treba dodati sljedeću nuspojavu, s učestalošću „rijetko“:

„toksična epidermalna nekroliza“^a

Uputa o lijeku

- Dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>“

Upozorenja i mjere opreza – Potreban je poseban oprez pri primjeni lijeka <naziv lijeka>:

Kod liječenja lijekom <naziv lijeka> prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Prestanite uzimati lijek <naziv lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama, koji su opisani u dijelu 4.

- Dio 4 „Moguće nuspojave“

„Prestanite uzimati <naziv lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:“

Crvenkaste neizdignute mrlje u obliku mete ili kružne mrlje na trupu, često sa središnjim mjehurićima, ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi [Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza] – te se nuspojave javljaju rijetko.

Navod o Stevens-Johnsonovu sindromu koji se trenutno nalazi u odjeljku „Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)“ potrebno je obrisati:

- ~~Teški osip s mjehurima na koži ili guljenjem kože i mogućim mjehurićima u ustima i nosu (Stevens-Johnsonov sindrom).~~

Egzacerbacija nasljednog angioedema

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

U bolesnika s nasljednim angioedemom primjena tamoksifena može izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

- Dio 4.8

U kategoriju „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava treba dodati sljedeću nuspojavu, s učestalošću „nepoznato“:

„egzacerbacija nasljednog angioedema“

Uputa o lijeku

- Dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <naziv lijeka>

- **ako u povijesti bolesti imate nasljedni angioedem, jer <naziv lijeka> može uzrokovati ili pogoršati simptome nasljednog angioedema. Ako primijetite simptome kao što su oticanje lica, usana, jezika i/ili grla uz otežano gutanje ili disanje, odmah se obratite liječniku.**

- Dio 4 „Moguće nuspojave“

Prestanite uzimati <naziv lijeka> i odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje

Oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano gutanje ili disanje (angioedem). <Naziv lijeka> može uzrokovati ili pogoršati simptome nasljednog angioedema.

Izlučivanje i nakupljanje tamoksifena u majčinom mlijeku

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

Potrebno je izmijeniti upozorenje na sljedeći način:

Dojenje

Ograničeni podaci upućuju na to da se ~~Nije poznato ako se~~ <naziv lijeka> **i njegovi aktivni metaboliti** izlučuju **i nakupljaju tijekom vremena** u majčinom mlijeku kod ljudi. Stoga se ne preporučuje primjena ovog lijeka tijekom dojenja. Pri donošenju odluke o prekidu dojenja ili prestanku primjene lijeka <naziv lijeka> potrebno je uzeti u obzir važnost lijeka za majku.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	13. svibnja 2021.