

## **I pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) ziņojumu par tamoksifēna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par toksiskās epidermas nekrolīzi, tai skaitā par dažiem gadījumiem ar ciešu īslaicīgu saistību, kā arī ticamo darbības mehānismu, vadošā dalībvalsts uzskata, ka cēloņsakarība starp tamoksifēnu un toksisko epidermas nekrolīzi ir vismaz pamatoti iespējama. Vadošā dalībvalsts secināja, ka attiecīgi jāgroza tamoksifēnu saturošo zāļu informācija.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts jāpapildina ar brīdinājumu par smagu ādas nevēlamu reakciju (SĀNR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermas nekrolīzes, risku tamoksifēna lietošanas gadījumā. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina ar nevēlamo blakusparādību “toksiskā epidermas nekrolīze”, norādot biežumu “reti”. Atbilstoši grozījumi jāievieš arī lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par angioneirotiskās tūsakas saasināšanos, tai skaitā pierādījumus par ciešu īslaicīgu saistību, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, vadošā dalībvalsts uzskata, ka cēloņsakarība starp tamoksifēnu un iedzimtas angioneirotiskās tūsakas saasināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. Vadošā dalībvalsts secināja, ka attiecīgi jāgroza tamoksifēnu saturošu zāļu informācija.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts jāpapildina ar brīdinājumu par pārmantotas angioedēmas paasinājuma risku, lietojot tamoksifēnu. Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina ar nevēlamo blakusparādību “pārmantotas angioedēmas paasinājums”, norādot sastopamības biežumu “nav zināmi”. Atbilstoši grozījumi jāievieš arī lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par tamoksifēna un tā aktīvo metabolītu izvadīšanu un uzkrāšanos mātes pienā, vadošā dalībvalsts uzskata, ka attiecīgi jāgroza tamoksifēnu saturošu zāļu informācija.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts jāatjauno, veicot grozījumus brīdinājumā par tamoksifēna lietošanu krūts barošanas laikā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tamoksifēnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tamoksifēnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur tamoksifēnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāveic zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts ir pārsvītrots)**

### *Toksiskā epidermas nekrolīze*

#### **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno turpmāk norādītais brīdinājums (ja brīdinājums par SĀNR risku zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā jau nav iekļauts):

**Saistībā ar <zāļu nosaukums> lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamām reakcijām (SĀNR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS) un toksisko epidermas nekrolīzi (TEN), kas var būt bīstamas dzīvībai vai letālas. Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, ka pastiprināti jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādu reakciju, <zāļu nosaukums> lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (atbilstoši indikācijām). Ja, lietojot <zāļu nosaukums>, pacientam rodas nopietna reakcija, piemēram, SDŽS vai TEN, <zāļu nosaukums> lietošanu šis pacients nedrīkst atsākt nekad.**

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar sastopamības biežumu “reti” jāpievieno turpmāk norādītā nevēlamā blakusparādība:

#### **“Toksiskā epidermas nekrolīze”**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts “Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas”

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā - Īpaša piesardzība, lietojot <zāļu nosaukums>, jāievēro šādos gadījumos:

**Saistībā ar <zāļu nosaukums> lietošanu ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi. Ja Jūs ievērojat jebkādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām, pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.**

- 4. punkts “Iespējamās blakusparādības”

‘Pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja ievērojat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem.’

**Sarkanīgi, virs ādas nepacelti, mērkim līdzīgi vai gredzenveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūšļiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un ap acīm. Pirms šo nopietno ādas izsitumu rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi [Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze] – šīs blakusparādības rodas reti.**

Norāde par Stīvensa-Džonsona sindromu, kas pašlaik iekļauta apakšpunktā “Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)”, ir jādzēš:

- Smagi izsitumi ar ādas pūšļiem vai ādas lobīšanos un iespējamiem pūšļiem mutes dobumā un degunā (Stīvensa-Džonsona sindroms).

### ***Pārmantotas angioedēmas paasinājums***

#### **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

#### **Pacientiem ar pārmantotu angioedēmu tamoksifēns var ierosināt vai pastiprināt angioedēmas simptomus.**

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar sastopamības biežumu “nav zināmi” jāpievieno turpmāk norādītā nevēlamā blakusparādība:

#### **“Pārmantotas angioedēmas paasinājums”**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts “Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas”

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jūsu slimības vēsturē ir pārmantota angioedēma, jo <zāļu nosaukums> var izraisīt vai pastiprināt pārmantotas angioedēmas simptomus. Ja Jums rodas tādi simptomi kā sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, un ir apgrūtināta rīšana vai elpošana, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

- 4. punkts “Iespējamās blakusparādības”

Pārtrauciet <zāļu nosaukums> lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja ievērojat kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība:

#### **Sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana (angioedēma). <Zāļu nosaukums> var izraisīt vai pastiprināt pārmantotas angioedēmas simptomus.**

### ***Tamoksifēna izdalīšanās un uzkrāšanās mātes pienā***

#### **Zāļu apraksts**

- 4.6. apakšpunkts

Brīdinājumā ir jāveic turpmāk norādītie grozījumi:

Barošana ar krūti

**Ierobežoti dati liecina, ka** ~~Nav zināms, vai~~ <zāļu nosaukums> **un tā aktīvie metabolīti** izdalās **un** **laika gaitā uzkrājas** cilvēka pienā, tādēļ šo zāļu lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt <zāļu nosaukums> lietošanu jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no terapijas sievietei.

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

|                                                                                                             |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana                                                                           | 2021. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                     | 2021. gada 15. marts                    |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2021. gada 15. marts                    |