

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre tamoxifén, sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o toxickej epidermálnej nekrolýze z literatúry a spontánných hlásení, vrátane niekoľkých prípadov blízkej časovej súvislosti, a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus pôsobenia, vedúci členský štát považuje príčinnú súvislosť medzi tamoxifénom a toxickou epidermálnou nekrolýzou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Vedúci členský štát dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce tamoxifén je potrebné adekvátne upraviť a doplniť.

Do časti 4.4 SPC je potrebné doplniť upozornenie o riziku závažných kožných nežiaducich reakcií (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickoj epidermálnej nekrolýzy v súvislosti s tamoxifénom. Do časti 4.8 SPC je potrebné pridať nežiaducu reakciu „toxická epidermálna nekrolýza“ s frekvenciou výskytu „zriedkavé“. Zodpovedajúcim spôsobom je potrebné upraviť aj písomnú informáciu pre používateľa.

Vzhľadom na dostupné údaje o zhoršení angioedému z literatúry a spontánných hlásení, vrátane dokázanej blízkej časovej súvislosti, s pozitívnym de-challenge (ústupom nežiaduceho účinku po vysadení liečby) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, vedúci členský štát považuje príčinnú súvislosť medzi tamoxifénom a zhoršením hereditárneho angioedému za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Vedúci členský štát dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce tamoxifén je potrebné adekvátne upraviť a doplniť.

Do časti 4.4 SPC je potrebné doplniť upozornenie o riziku zhoršenia hereditárneho angioedému v súvislosti s tamoxifénom. Do časti 4.8 SPC je potrebné pridať nežiaducu reakciu „zhoršenie hereditárneho angioedému“ s frekvenciou výskytu „neznáme“. Zodpovedajúcim spôsobom je potrebné upraviť aj písomnú informáciu pre používateľa.

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o vylučovaní a kumulácii tamoxifénu a jeho aktívnych metabolitov v materskom mlieku je vedúci členský štát toho názoru, že je potrebné informácie o lieku pre lieky obsahujúce tamoxifén adekvátne upraviť a doplniť.

Do časti 4.6 SPC je potrebné doplniť upozornenie týkajúce sa používania tamoxifénu počas dojčenia.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tamoxifén je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tamoxifén je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka toto jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce tamoxifén, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v EÚ alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Toxická epidermálna nekrolýza

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Je potrebné pridať nasledujúce upozornenie (kde upozornenie o riziku SCAR nie je už zahrnuté v časti 4.4 SPC):

V súvislosti s liečbou <názov lieku> boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V čase predpisovania je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky a starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, <názov lieku> sa musí okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (ak je to vhodné). Ak sa u pacienta vyvinula závažná kožná reakcia, ako je SJS alebo TEN pri používaní <názov lieku>, liečba s <názov lieku> sa už nikdy nesmie opätovne začať u tohto pacienta.

- Časť 4.8

Nasledujúci nežiaduci účinok (nežiaduce účinky) má (majú) byť pridaný (pridané) do triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s frekvenciou výskytu zriedkavé:

„Toxická epidermálna nekrolýza“^a

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>“

Upozornenia a opatrenia - Budte zvlášť opatrný pri užívaní <názov lieku>:

V súvislosti s liečbou <názov lieku> boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Ak sa u vás

objaví ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich so závažnými kožnými reakciami uvedenými v časti 4, prestaňte užívať <názov lieku> a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

- Časť 4 „Možné vedľajšie účinky“

„Ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte používať <názov lieku> a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:“

Červenkasté nevyvýšené terčovité alebo okrúhle fláky na trupe často s pľuzgiermi uprostred, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke [Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza] – tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú zriedkavo.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)“ je potrebné odstrániť nasledovne:

- ~~závažná vyrážka s pľuzgiermi alebo olupujúcou sa kožou a prípadne pľuzgiere v ústach a nose (Stevensov-Johnsonov syndróm).~~

Zhoršenie hereditárneho angioedému

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Je potrebné pridať nasledujúce upozornenie:

U pacientov s hereditárnym angioedémom môže tamoxifén vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.

- Časť 4.8

Nasledujúci nežiaduci účinok (nežiaduce účinky) má (majú) byť pridaný (pridané) do triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s frekvenciou výskytu „neznáme“:

„Zhoršenie hereditárneho angioedému“

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>“

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **Ak ste v minulosti mali dedičný angioedém, pretože <názov lieku> môže vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného angioedému. Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, ihneď kontaktujte svojho lekára.**
- Časť 4 „Možné vedľajšie účinky“

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať <názov lieku> a ihneď to oznámte svojmu lekárovi – možno budete potrebovať bezodkladnú liečbu

Opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém). <Názov lieku> môže vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného angioedému.

Vylučovanie tamoxifénu a kumulácia v materskom mlieku

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

Je potrebné pridať nasledujúce upozornenie:

Dojčenie

Obmedzené údaje naznačujú, že Nie je známe, či <názov lieku> **a jeho aktívne metabolity** **sa vylučujú a hromadia v priebehu času** v materskom mlieku u ľudí, preto sa tento liek počas

dojčenia neodporúča. Pri rozhodovaní o prerušení dojčenia alebo vysadení <názov lieku> je potrebné vziať do úvahy dôležitosť lieku pre matku.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. marca 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	13. mája 2021