

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tamoksifen so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na podatke o toksični epidermalni nekrolizi, ki so na voljo iz literature in na podlagi spontanih poročil (vključno z nekaj primeri tesne časovne povezanosti), in glede na verjeten mehanizem delovanja vodilna država članica meni, da je vzročna povezanost med tamoksifenom in toksično epidermalno nekrolizo vsaj smiselno možna. Vodilna država članica je sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tamoksifen, ustrezno spremeniti.

Poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti z vključitvijo opozorila o tveganju za hude kožne neželene učinke (SCARs - *severe cutaneous adverse reactions*), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti z dodatkom neželenega učinka "toksična epidermalna nekroliza" s pogostnostjo "redka". Ustrezno je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Glede na podatke o poslabšanju angioedema, ki so na voljo iz literature in na podlagi spontanih poročil (vključno z dokazi o tesni časovni povezanosti), pozitivne deprovokacije in glede na verjeten mehanizem delovanja vodilna država članica meni, da je vzročna povezanost med tamoksifenom in poslabšanjem hereditarnega angioedema vsaj smiselno možna. Vodilna država članica je sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tamoksifen, ustrezno spremeniti.

Poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti z dodatkom opozorila o tveganju za poslabšanje hereditarnega angioedema s tamoksifenom. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti z dodatkom neželenega učinka "poslabšanje hereditarnega angioedema" s pogostnostjo "neznana". Ustrezno je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Glede na podatke o izločanju in kopičenju tamoksifena in njegovih aktivnih presnovkov v materinem mleku, ki so na voljo iz literature, vodilna država članica meni, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tamoksifen, ustrezno spremeniti.

Poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti s spremembo opozorila o uporabi tamoksifena med obdobjem dojenja.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tamoksifen skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebuje(jo) tamoksifen, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo tamoksifen, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila
dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Toksična epidermalna nekroliza

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo (če opozorilo o tveganju za hude kožne neželene učinke še ni vključeno v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila):

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> so bili opisani hudi kožni neželeni učinki (SCARs - severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznanimi z znaki in simptomi kožnih reakcij in jih glede takšnih reakcij skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav takšne reakcije, je treba zdravilo <ime zdravila> nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju (kot je ustrezno). Če se bolniku med uporabo zdravila <ime zdravila> pojavi resna reakcija, na primer SJS ali TEN, takšen bolnik ne sme nikoli več znova dobiti zdravila <ime zdravila>.

- Poglavlje 4.8

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja s pogostnostjo "redki":

“Toksična epidermalna nekroliza”^a

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2, “Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>”

Opozorila in previdnostni ukrepi – Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila <ime zdravila>:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4.

- Poglavlje 4, “Možni neželeni učinki”

"Prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:"

Rdečkaste, nedvignjene, tarčam podobne ali okrogle zaplate na trupu, pogosto z mehurčki v njihovem središču, lupljenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi [Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza] – ti neželeni učinki se pojavijo redko.

Omembu Stevens-Johnsonovega sindroma, trenutno vključeno v podpoglavje "Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb)", je treba črtati takole:

- ~~Hud izpuščaj z mehurji ali lupljenjem kože, lahko tudi z mehurji v ustih in nosu (Stevens-Johnsonov sindrom).~~

Poslabšanje hereditarnega angioedema

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Pri bolnikih s hereditarnim angioedemom lahko tamoksifen izzove ali poslabša simptome angioedema.

- Poglavje 4.8

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja s pogostnostjo "neznana":

"Poslabšanje hereditarnega angioedema"

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>"

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila <ime zdravila> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- **Če imate v zdravstveni zgodovini hereditarni angioedem, kajti zdravilo <ime zdravila> lahko povzroči ali poslabša simptome hereditarnega angioedema. Če se vam pojavijo simptomi, kot so oteklost obraza, ustnic, jezika in/ali žrela ter težko požiranje ali dihanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

- Poglavje 4, "Možni neželeni učinki"

Prenehajte jemati zdravilo <ime zdravila> in nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč

Oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela, težave s požiranjem ali dihanjem (angioedem). Zdravilo <ime zdravila> lahko povzroči ali poslabša simptome hereditarnega angioedema.

Izločanje in kopičenje tamoksifena v materinem mleku

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.6

Opozorilo je treba spremeniti takole:

Dojenje

Maloštevilni podatki kažejo, da ~~Ni znano ali se~~ zdravilo <ime zdravila> **in njegovi aktivni presnovki** izločajo **in sčasoma kopičijo** v materinem mleku, zato uporaba tega zdravila med obdobjem dojenja ni priporočljiva. Pri odločitvi, ali naj ženska preneha dojiti ali preneha uporabljati zdravilo <ime zdravila>, je treba upoštevati pomembnost zdravila zanjo.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15. marec 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	13. maj 2021