

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tamoxifenu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po zohlednění údajů o toxické epidermální nekrolýze dostupných v literatuře a ze spontánních hlášení, v některých případech zahrnujících těsnou časovou souvislost, a po zohlednění možného mechanismu účinku, referenční členský stát považuje příčinnou souvislost mezi tamoxifenem a toxickou epidermální nekrolýzou přinejmenším za možnou. Referenční členský stát rozhodl, že informace o přípravcích obsahujících tamoxifen mají být příslušným způsobem doplněny.

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) má být doplněno upozornění na riziko závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy při užívání tamoxifenu. Do bodu 4.8 SmPC má být doplněn nežádoucí účinek „toxická epidermální nekrolýza“ s frekvencí „vzácné“. Příbalová informace bude aktualizována příslušným způsobem.

Po zohlednění údajů o exacerbaci angioedému dostupných v literatuře a ze spontánních hlášení, v některých případech zahrnujících těsnou časovou souvislost, pozitivní dechallenge a po zohlednění možného mechanismu účinku, referenční členský stát považuje příčinnou souvislost mezi tamoxifenem a exacerbací hereditárního angioedému přinejmenším za možnou. Referenční členský stát rozhodl, že informace o přípravcích obsahujících tamoxifen mají být příslušným způsobem doplněny.

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) má být doplněno upozornění na riziko exacerbace hereditárního angioedému při užívání tamoxifenu. Do bodu 4.8 SmPC má být doplněn nežádoucí účinek „exacerbace hereditárního angioedému“ s frekvencí „není známo“. Příbalová informace bude aktualizována příslušným způsobem.

Po zohlednění údajů z odborné literatury ohledně exkrece a kumulace tamoxifenu a jeho aktivních metabolitů v mateřském mléce, referenční členský stát zvážil, že informace o přípravcích obsahujících tamoxifen mají být příslušným způsobem doplněny.

Do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) bude doplněno upozornění k užívání tamoxifenu v průběhu kojení.

CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tamoxifenu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tamoxifen zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem tamoxifenu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé  
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být zahrnuty do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

### **Toxická epidermální nekrolýza**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Má být doplněno toto upozornění (v případě, že bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku dosud neobsahuje upozornění týkající se rizika SCAR):

**V souvislosti s léčbou přípravkem <název přípravku> byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. V době předepsání přípravku mají být pacienti upozorněni na příznaky a projevy a pečlivě sledováni z hlediska kožních reakcí. Pokud se objeví příznaky a projevy naznačující tyto reakce, přípravek <název přípravku> je třeba okamžitě přestat užívat a zvážit alternativní léčbu (podle toho, co je vhodné). Pokud se při užívání přípravku <název přípravku> u pacienta objeví závažná reakce, jako je SJS nebo TEN, léčba přípravkem <název přípravku> se již nesmí u tohoto pacienta znovu zahájit.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ mají být doplněny následující nežádoucí účinky s frekvencí „vzácné“:

#### **„Toxická epidermální nekrolýza<sup>a</sup>“**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat“

Upozornění a opatření – Je zapotřebí zvláštní opatrnosti při užití přípravku <název přípravku>:

**V souvislosti s léčbou přípravkem <název přípravku> byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků těchto závažných kožních reakcí, které jsou popsány v bodě 4, přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

- Bod 4 „Možné nežádoucí účinky“

„Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:“

**Načervenalé nevyvýšené, terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, odlupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, pohlavních orgánech a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce [Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza] – tyto nežádoucí účinky se objevují vzácně.**

Odkaz na Stevensův-Johnsonův syndrom, aktuálně zařazený v dílčí části „Vzácné“ (může postihnout až 1 z 1 000 osob) má být vymazán takto:

- ~~Závažná vyrážka s puchýři nebo odlupováním kůže, případně s puchýři v ústech a nosu (Stevensův-Johnsonův syndrom).~~

### ***Exacerbace hereditárního angioedému***

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Má být doplněno upozornění takto:

**U pacientů s hereditárním angioedémem může tamoxifen vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ mají být doplněny následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

## **„Exacerbace hereditárního angioedému“**

### **Příbalová informace**

- Bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat“

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku <název přípravku> se poradte se svým lékařem,

- **máte-li v anamnéze hereditární (dědičný) angioedém, neboť přípravek <název přípravku> může příznaky hereditárního angioedému vyvolat nebo zhoršit. Pokud se u Vás objeví příznaky, jako je otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo krku s potížemi při polykání nebo dýchání, ihned se obraťte na lékaře.**

- Bod 4 „Možné nežádoucí účinky“

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned přestaňte přípravek <název přípravku> užívat a informujte svého lékaře – možná budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči.

**Otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku, potíže při polykání nebo dýchání (angioedém). Přípravek <název přípravku> může vyvolat nebo zhoršit příznaky hereditárního angioedému.**

### ***Vylučování tamoxifenu a jeho kumulace v mateřském mléce***

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.6

Upozornění má být změněno takto:

Kojení

**Omezené údaje naznačují, že** ~~Není známo, zda~~ přípravek <název přípravku> **a jeho aktivní metabolity jsou** vylučovány **a postupně se hromadí** v lidském mateřském

mléce. Proto se tento přípravek nedoporučuje během kojení. Při rozhodování ohledně přerušení kojení či přerušení užívání přípravku <název přípravku> je nutno vzít v úvahu význam přípravku pro matku.

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**



## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. března 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	13. května 2021