

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados), las conclusiones científicas son las siguientes:

El TAC ha presentado un amplio resumen de la relación entre el linfedema y los inhibidores de mTOR basado en las publicaciones, los hallazgos preclínicos y clínicos y los datos posteriores a la autorización. El linfedema, y especialmente el linfocele, son complicaciones conocidas de los procedimientos quirúrgicos. No obstante, como se expone en el resumen del TAC, algunos artículos indican que las complicaciones linfáticas también podrían deberse a causas médicas como la inmunodepresión secundaria a los inhibidores de mTOR. Según el trasfondo farmacodinámico teórico, los inhibidores de mTOR podrían alterar la curación de los canales linfáticos dañados durante la cirugía, como se describe en dos artículos.

Se realizó una búsqueda acumulativa hasta el 16 de enero de 2019 en la base de datos de seguridad de Novartis. Se identificó un total de 102 casos acumulados utilizando los criterios de búsqueda de HLT «Lymphedemas» (linfedemas) y de TP «Lymphangiogram abnormal» (linfografía alterada). En ningún caso se pudo establecer de manera definitiva una asociación causal entre el everolimus y el linfedema. Sin embargo, es intrínsecamente difícil establecer o descartar la asociación causal, ya que el riesgo conocido de lesión de los vasos linfáticos durante la cirugía es un factor de confusión importante.

Los datos presentados, que incluyen casos del periodo del IPS actual, no justifican la mención del linfedema en el RCP de Votubia, pero sí en el de Certican. Por consiguiente, el linfedema debe añadirse también a la sección 4.8 del RCP de Certican, dentro del SOC «Trastornos vasculares». En cuanto a la frecuencia, no es razonable incluir la misma frecuencia que en el caso de Votubia (frecuente), dadas las incertidumbres. En su lugar, se propone incluir una «frecuencia no conocida».

El balance beneficio-riesgo de everolimus en el contexto del trasplante sigue siendo positivo.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para el everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen everolimus (indicado para el rechazo de los órganos trasplantados) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)  
autorizado(s) por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

Sección 4.8

**Linfedema**, dentro de la clasificación por órganos y sistemas «Trastornos vasculares», con una frecuencia **no conocida**.

#### **Prospecto**

Sección 4

Otros efectos adversos:

Se han producido otros efectos adversos en un número reducido de personas, aunque se desconoce su frecuencia exacta:

- **Hinchazón, sensación de pesadez o tirantez, dolor, limitación de la movilidad de algunas partes del cuerpo (esto puede suceder en cualquier parte del cuerpo y podría indicar una acumulación anormal de líquido en los tejidos blandos debido a una obstrucción del sistema linfático, también conocida como linfedema)**

### **Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de marzo de 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11 de mayo de 2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10 de julio de 2019