

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 tamoxifeno, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre necrólisis epidérmica tóxica procedentes de la literatura y las notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal y en vista de un mecanismo de acción plausible, el Estado Miembro de Referencia considera que existe una posible relación causal entre tamoxifeno y necrólisis epidérmica tóxica. El Estado Miembro de Referencia concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen tamoxifeno se debe modificar en consecuencia.

Actualización de la sección 4.4 de la Ficha Técnica con la inclusión de una advertencia sobre el riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica con tamoxifeno. Actualización de la sección 4.8 de la Ficha Técnica para añadir la reacción adversa "necrólisis epidérmica tóxica" con una frecuencia rara. El Prospecto se actualiza en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre exacerbación del angioedema procedentes de la literatura y las notificaciones espontáneas, incluida la evidencia de una estrecha relación temporal, una retirada positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el Estado Miembro de Referencia considera que existe una posible relación causal entre tamoxifeno y exacerbación de angioedema hereditario. El Estado Miembro de Referencia concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen tamoxifeno se debe modificar en consecuencia.

Actualización de la sección 4.4 de la Ficha Técnica para añadir una advertencia sobre el riesgo de exacerbación de angioedema hereditario con tamoxifeno. Actualización de la sección 4.8 de la Ficha Técnica para añadir la reacción adversa "exacerbación de angioedema hereditario" con una frecuencia no conocida. El Prospecto se actualiza en consecuencia.

En vista de los datos disponibles procedentes de la literatura sobre la excreción y acumulación de tamoxifeno y sus metabolitos activos en la leche materna, el Estado Miembro de Referencia considera que la información del producto de los medicamentos que contienen tamoxifeno se debe modificar en consecuencia.

Actualización de la sección 4.6 de la Ficha Técnica para modificar la advertencia sobre el uso de tamoxifeno en la lactancia.

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 tamoxifeno, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tamoxifeno 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 tamoxifeno 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~~)

Necrólisis epidérmica tóxica

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera (cuando una advertencia sobre el riesgo de SCARs no esté ya incluida en la sección 4.4 de la Ficha Técnica):

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con <medicamento>. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con <medicamento> y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o NET con el uso de < medicamento >, no se debe reiniciar el tratamiento con < medicamento > en este paciente en ningún momento.

- Sección 4.8

La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) se debe(n) añadir en el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una frecuencia rara:

"Necrólisis epidérmica tóxica"^a

Prospecto

- Sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar<medicamento>"

Advertencias y precauciones - Tenga especial cuidado con <medicamento>:

Se han notificado reacciones graves en la piel, incluido síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el tratamiento con <medicamento>. Si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones graves en la piel descritas en la sección 4 deje de usar < medicamento > y busque atención médica de inmediato.

- Sección 4 "Posibles efectos adversos"

"Deje de usar <medicamento> y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas:"

Manchas rojizas sin relieve, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos sarpullidos graves en la piel pueden ir precedidos de fiebre y síntomas similares a los de la gripe [síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica] – estos efectos adversos ocurren raramente.

La referencia al síndrome de Stevens Johnson que se incluye actualmente en la subsección "Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)" se debe eliminar de la siguiente manera:

- ~~Un sarpullido grave con ampollas o descamación de la piel y posiblemente ampollas en la boca y la nariz (síndrome de Stevens-Johnson).~~

Exacerbación de angioedema hereditario

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

En pacientes con angioedema hereditario, tamoxifeno puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

- Sección 4.8

La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) se debe(n) añadir en el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una frecuencia "no conocida":

"Exacerbación de angioedema hereditario"

Prospecto

- Sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar <medicamento>"

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar <medicamento>

- **Si tiene antecedentes de angioedema hereditario, <Medicamento> puede provocar o empeorar los síntomas de angioedema hereditario. Si experimenta síntomas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta con dificultad para tragar o respirar, póngase en contacto con un médico inmediatamente.**

- Sección 4 "Posibles efectos adversos"

Deje de tomar <medicamento> e informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos – puede que necesite tratamiento médico urgente.

Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar (angioedema). <Medicamento> puede causar o empeorar los síntomas de angioedema hereditario.

Excreción y acumulación de tamoxifeno en la leche materna

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

La advertencia debe modificarse de la siguiente manera:

Lactancia

Los datos limitados sugieren que ~~no se sabe si~~ <medicamento> **y sus metabolitos activos se excretan y se acumulan con el tiempo** en la leche materna, por lo que no se recomienda el medicamento durante la lactancia. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir <medicamento> debe tener en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

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 enero de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15 de marzo de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	13 de mayo de 2021