

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados), as conclusões científicas são as seguintes:

O titular da AIM forneceu um resumo alargado do linfedema e dos inibidores do mTOR, com base na literatura, em resultados pré-clínicos e clínicos, e em dados pós-autorização. O linfedema e, em particular, o linfocelo são complicações conhecidas dos procedimentos cirúrgicos. No entanto, conforme resumido pelo titular da AIM, existem também artigos que indicam que as complicações linfáticas podem estar igualmente associadas a causas médicas, como a imunossupressão à base de inibidores do mTOR. Um fundamento teórico mecanicista pode envolver inibidores do mTOR que exercem uma cicatrização deficiente dos canais linfáticos danificados durante a cirurgia, conforme descrito em dois artigos.

Foi realizada uma pesquisa cumulativa até 16 de janeiro de 2019 na base de dados de segurança da Novartis. Obteve-se um total de 102 casos utilizando os seguintes critérios de pesquisa: termo de alto nível «Lymphedemas» (linfedemas) e termo preferido «Lymphangiogram abnormal» (linfangiografia anormal). Em nenhum caso pôde ser definitivamente estabelecida uma associação causal entre o everolímus e o linfedema; no entanto, é inerentemente difícil estabelecer ou excluir uma associação causal, dado o risco conhecido de lesões dos vasos linfáticos durante a cirurgia como um forte fator de confusão.

Não se considera que os dados apresentados, que incluem casos no período atual do RPS, justifiquem a inclusão de linfedema no RCM do medicamento Votubia; no entanto, o mesmo não se aplica ao medicamento Certican. Por conseguinte, o termo «linfedema» deve ser adicionado à secção 4.8 do RCM também para o medicamento Certican, sob a CSO Vasculopatias. Relativamente à frequência, dadas as incertezas, não é razoável incluir a mesma frequência que para Votubia (frequente). Em alternativa, propõe-se a frequência «desconhecida».

O perfil benefício-risco para o everolímus no contexto da transplantação permanece positivo.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) everolímus se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm everolímus (indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.8

linfoedema, sob a Classe de Sistemas de Órgãos Vasculopatias, com uma frequência **Desconhecida**.

Folheto Informativo

Secção 4

Outros efeitos secundários:

Ocorreram outros efeitos secundários num número pequeno de pessoas, mas a sua frequência exata é desconhecida:

- **Inchaco, sensação de peso ou aperto, dor, mobilidade limitada de partes do corpo (isto pode acontecer em qualquer parte do corpo e é um sinal de potencial criação de líquido em tecidos moles devido a um bloqueio no sistema linfático, também conhecido como linfoedema)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de março de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de maio de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de julho de 2019