

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 tamoxifeno, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em vista os dados disponíveis sobre a necrólise epidérmica tóxica da literatura e as notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal estreita e tendo em vista um mecanismo de ação plausível, o Estado Membro Principal considera que uma relação causal entre o tamoxifeno e a necrólise epidérmica tóxica é pelo menos uma possibilidade razoável. O Estado Membro Principal concluiu que as informações dos medicamentos que contêm tamoxifeno devem ser alteradas em conformidade.

Atualização da secção 4. 4 do RCM com a inclusão de uma advertência sobre o risco de reações adversas cutâneas graves (SCARs) incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com tamoxifeno. Atualização da secção 4. 8 do RCM para adicionar a reação adversa “necrólise epidérmica tóxica” com uma frequência de raros. O Folheto Informativo é atualizado em conformidade.

Tendo em vista os dados disponíveis sobre a exacerbação de angioedema da literatura e as notificações espontâneas, incluindo evidência de uma relação temporal estreita, um desafio positivo e tendo em vista um mecanismo de ação plausível, o Estado Membro Principal considera que uma relação causal entre o tamoxifeno e a exacerbação de angioedema hereditário é pelo menos uma possibilidade razoável. O Estado Membro Principal concluiu que as informações dos medicamentos que contêm tamoxifeno devem ser alteradas em conformidade.

Atualização da seção 4.4 do RCM para adicionar uma advertência sobre o risco de exacerbação de angioedema hereditário com tamoxifeno. Atualização da seção 4.8 do RCM para adicionar a reação adversa “exacerbação de angioedema hereditário” com uma frequência de desconhecida. O Folheto Informativo é atualizado em conformidade.

Tendo em vista os dados disponíveis sobre a excreção e acumulação de tamoxifeno e os seus metabolitos ativos no leite materno provenientes da literatura, o Estado Membro Principal considera que a informação dos medicamentos que contêm tamoxifeno deve ser alterada em conformidade.

Atualização da secção 4.6 do RCM para alterar a advertência sobre a utilização de tamoxifeno no leite materno.

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 para tamoxifeno, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tamoxifeno 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 tamoxifeno 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 do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Necrólise epidérmica tóxica

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve-se adicionar uma advertência do seguinte modo (quando um advertência sobre o risco de SCARs não está incluída na secção 4.4 do RCM):

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com <medicamento>, as quais podem colocar a vida em perigo ou serem fatais. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, deve-se suspender imediatamente o tratamento com <medicamento> e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado). Se o doente desenvolveu uma reação grave tal como SJS ou NET com a utilização de <medicamento>, o tratamento com <medicamento> não pode ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

- Secção 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionadas abaixo da CSO de Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com uma frequência de raros:

“Necrólise epidérmica tóxica”

Folheto Informativo

- Secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar <medicamento>”

Advertências e precauções - Tenha especial cuidado com <medicamento>:

Foram notificadas reações na pele graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação ao tratamento com <medicamento>. Se verificar algum dos sintomas relacionados com essas reações na pele graves descritas na secção 4, pare de utilizar <medicamento> e procure assistência médica imediatamente.

- Secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”

“Pare de utilizar <medicamento> e procure assistência médica imediatamente se verificar algum dos seguintes sintomas:”

Manchas vermelhas sem relevo, forma semelhante a um alvo ou circulares no tronco, muitas vezes com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções na pele graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe [síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica] - esses efeitos indesejáveis ocorrem raramente.

A referência à síndrome de Stevens-Johnson atualmente incluída na subseção “Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)” deve ser eliminado do seguinte modo:

- ~~Uma reação grave na pele com bolhas ou descamação da pele e possivelmente bolhas na boca e nariz (síndrome de Stevens-Johnson).~~

Exacerbação de angioedema hereditário

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve-se adicionar uma advertência do seguinte modo:

Em doentes com angioedema hereditário, tamoxifeno pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

- Secção 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionadas abaixo da CSO de Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com uma frequência de “desconhecido”:

“Exacerbação de angioedema hereditário”

Folheto Informativo

- Secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar <medicamento>”

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este <medicamento>

- **Se tem antecedentes de angioedema hereditário, uma vez que <medicamento> pode causar ou agravar sintomas de angioedema hereditário. Se tiver sintomas como inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta com dificuldade em engolir ou respirar, entre em contato com um médico imediatamente.**

- Secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”

Para de tomar <medicamento> e informe o seu médico imediatamente se verificar algum dos seguintes efeitos indesejáveis – pode necessitar de tratamento médico urgente.

Inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade em engolir ou respirar (angioedema). <Medicamento> pode causar ou agravar sintomas de angioedema hereditário.

Excreção e acumulação de tamoxifeno no leite materno

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.6

A advertência deve ser alterada do seguinte modo:

Amamentação

Dados limitados sugerem que Não se sabe se <medicamento> **e os seus metabolitos ativos são** excretados **e acumulam-se ao longo do tempo** no leite humano, portanto, não se recomenda o medicamento durante a amamentação. A decisão de suspender a amamentação ou suspender <medicamento> deve ter em conta a importância do medicamento para a mãe.

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 janeiro 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15/03/2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	13/05/2021