

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for everolimus (indiceret til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt en omfattende oversigt over lymfødem og mTOR-hæmmere baseret på litteratur, prækliniske og kliniske fund samt data efter markedsføring. Lymfødem, og navnlig lymfocele, er kendte komplikationer ved kirurgiske procedurer. Som indehaveren af markedsføringstilladelsen gør opmærksom på, findes der imidlertid også artikler, hvoraf det fremgår, at lymfatiske komplikationer også kan være forbundet med medicinske tilstande som f.eks. immunhæmning baseret på mTOR-hæmmere. En teoretisk mekanistisk forklaring kan være, at mTOR-hæmmere medfører nedsat heling af lymfekar, der er blevet beskadiget under operation, sådan som det er beskrevet i to artikler.

Der er foretaget kumulativ søgning frem til 16. januar 2019 i Novartis' sikkerhedsdatabase. I alt 102 tilfælde blev kumulativt indsamlet ved brug af HLT-søgekriteriet (højniveau-term) "lymphedemas" (lymfødemer) og PT-søgekriteriet (foretrukken term) "lymphangiogram abnormal" (unormalt lymfografi). I ingen af tilfældene kunne der definitivt etableres en årsagssammenhæng mellem everolimus og lymfødem. Det er imidlertid vanskeligt både at etablere og udelukke en årsagssammenhæng, da der er en kendt risiko for skade på lymfekar ved operation, hvilket således kan være en stærk, forstyrrende faktor.

Det vurderes, at de fremlagte data, der omfatter tilfælde fra den aktuelle PSUR-periode, ikke kan retfærdiggøre angivelse af lymfødem i produktresuméet for Votubia; dette gælder dog ikke for Certican. Derfor bør lymfødem tilføjes under pkt. 4.8 i produktresuméet for Certican under systemorganklassen vaskulære sygdomme. Hvad angår hyppighed, er det på grund af usikkerheden ikke rimeligt at anføre den samme hyppighed som for Votubia (almindelig). I stedet foreslås hyppigheden "ikke kendt".

Benefit/risk-forholdet for everolimus i forbindelse med transplantation er fortsat positivt.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for everolimus (indiceret til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det eller de lægemidler, der indeholder everolimus (indiceret til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer), er gunstigt, under forudsætning af at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende everolimus (indiceret til forebyggelse af afstødning af transplanterede organer) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.8

lymfødem, under systemorganklassen Vaskulære sygdomme med hyppigheden **Ikke kendt**.

Indlægsseddel

Punkt 4

Andre bivirkninger:

Andre bivirkninger er set hos et meget lille antal personer, men den præcise hyppighed er ikke kendt:

- **hævelse, en følelse af tunghed eller trykken for brystet, smerter, begrænset bevægelighed i visse dele af kroppen (dette kan berøre alle dele af kroppen og er et muligt tegn på en unormal ophobning af væske i blødt væv som følge af en blokering i lymfesystemet (såkaldt lymfødem))**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i marts 2019
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. maj 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ændringen):	10. juli 2019