

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantiert Organe) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat auf Grundlage der Literatur, präklinischer und klinischer Erkenntnisse sowie nach der Zulassung gesammelter Daten eine umfangreiche Zusammenfassung über Lymphödeme und mTOR-Inhibitoren vorgelegt. Lymphödem und insbesondere Lymphozelen sind bekannte Komplikationen operativer Eingriffe. Wie der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammengefasst hat, gibt es allerdings auch Artikel, die darauf schließen lassen, dass lymphatische Komplikationen auch mit medizinischen Ursachen, wie z. B. einer auf mTOR-Inhibitoren basierenden Immunsuppression, zusammenhängen können. Ein theoretischer mechanistischer Hintergrund könnte sein, dass mTOR-Inhibitoren die Heilung von während des operativen Eingriffs beschädigten Lymphkanälen beeinträchtigen könnten, wie in zwei Artikeln beschrieben.

Es wurde eine kumulative Suche bis zum 16. Januar 2019 in der Sicherheitsdatenbank von Novartis durchgeführt. Kumulativ wurden mit folgenden Suchkriterien insgesamt 102 Fälle abgerufen: HLT (High-Level Term, Bezeichnung der hohen Ebene) „Lymphedemas“ (Lymphödem) und PT (Preferred Term, bevorzugte Bezeichnung) „Lymphangiogram abnormal“ (Lymphangiogramm anomal). In keinem Fall konnte ein definitiver kausaler Zusammenhang zwischen Everolimus und Lymphödem festgestellt werden. Eine kausale Verbindung ist jedoch von Natur aus schwer herzustellen oder auszuschließen, da das bekannte Risiko einer Beschädigung der Lymphgefäße während der Operation als starker Störfaktor gilt.

Man ist nicht der Auffassung, dass die vorgelegten Daten, die Fälle in der aktuellen PSUR-Periode beinhalten, rechtfertigen, dass Lymphödem nur in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Votubia, aber nicht in jener von Certican gekennzeichnet werden. Daher sind Lymphödeme auch für Certican in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen, und zwar unter der Systemorganklasse „Gefäßkrankungen“. Im Hinblick auf die Häufigkeit ist es angesichts der Unsicherheiten nicht angemessen, dieselbe Häufigkeit wie für Votubia (häufig) aufzunehmen. Stattdessen wird die Häufigkeit „nicht bekannt“ vorgeschlagen.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Everolimus bei Transplantationen bleibt positiv.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantiert Organe) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantiert Organe) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Everolimus (angezeigt zur Prävention der Abstoßung transplantiert Organe) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten

und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.8

Lymphödem, unter der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“, mit der Häufigkeit **Nicht bekannt**.

Packungsbeilage

Abschnitt 4

Zu den anderen Nebenwirkungen gehören:

Bei einer geringen Anzahl an Personen sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten, deren genaue Häufigkeit jedoch nicht bekannt ist:

- **Schwellung, Gefühl der Schwere oder Enge, Schmerzen, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit von Körperteilen (könnte überall im Körper auftreten und ist ein mögliches Anzeichen einer anomalen Flüssigkeitsansammlung in Weichgewebe aufgrund einer Blockade im Lymphsystem, die auch „Lymphödem“ genannt wird)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Mai 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Juli 2019