

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το everolimus (με ένδειξη για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ο ΚΑΚ υπέβαλε εκτενή σύνοψη σχετικά με το λεμφοίδημα και τους αναστολείς της mTOR με βάση τη βιβλιογραφία, προκλινικά και κλινικά ευρήματα και μετεγκριτικά δεδομένα. Το λεμφοίδημα και ιδίως η λεμφοκίλη αποτελούν γνωστές επιπλοκές των χειρουργικών επεμβάσεων. Ωστόσο, όπως αναφέρεται στη σύνοψη του ΚΑΚ, υπάρχουν επίσης άρθρα που υποδεικνύουν ότι οι λεμφικές επιπλοκές θα μπορούσαν επίσης να σχετίζονται με ιατρικά αίτια, όπως η ανοσοκαταστολή που βασίζεται σε αναστολείς της mTOR. Ένα θεωρητικό μηχανιστικό πλαίσιο ενδέχεται να αφορά τη διατάραξη της επούλωσης των λεμφικών καναλιών που τραυματίζονται κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων από τους αναστολείς της mTOR, όπως περιγράφεται σε δύο άρθρα.

Πραγματοποιήθηκε αθροιστική έρευνα στη βάση δεδομένων ασφάλειας της Novartis έως τις 16 Ιανουαρίου 2019. Συνολικά, ανακτήθηκαν 102 περιστατικά με χρήση των εξής κριτηρίων αναζήτησης: «Λεμφοιδήματα» ως όρος ανώτερου επιπέδου (HLT) και «Μη φυσιολογικό λεμφαγγειογράφημα» ως προτιμώμενος όρος (PT). Σε κανένα περιστατικό δεν ήταν δυνατό να τεκμηριωθεί με αδιάσειστο τρόπο αιτιώδης συνάφεια μεταξύ του everolimus και του λεμφοιδήματος. Ωστόσο, η αιτιώδης συνάφεια είναι εκ των πραγμάτων δύσκολο να τεκμηριωθεί ή να αποκλειστεί, δεδομένου του γνωστού κινδύνου βλάβης των λεμφικών αγγείων κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ως ισχυρού συγχυτικού παράγοντα.

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν, τα οποία περιλαμβάνουν περιστατικά από την τρέχουσα περίοδο ΕΠΠΑ, δεν θεωρείται ότι αιτιολογούν την επισήμανση του λεμφοιδήματος στην ΠΧΠ του Votubia, δεν ισχύει όμως το ίδιο για το Certican. Συνεπώς, το λεμφοίδημα θα πρέπει να προστεθεί στην Παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και για το Certican, στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Αγγειακές διαταραχές». Όσον αφορά τη συχνότητα, δεν είναι εύλογο να συμπεριληφθεί η ίδια συχνότητα με αυτή για το Votubia (συχνό), δεδομένων των σημείων που προκαλούν αβεβαιότητα. Αντ' αυτού, προτείνεται η ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή».

Η σχέση οφέλους-κινδύνου για το everolimus σε συνθήκες μεταμόσχευσης παραμένει θετική.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το everolimus (με ένδειξη για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) everolimus (με ένδειξη για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν everolimus (με ένδειξη για την απόρριψη μεταμοσχευμένων οργάνων) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.8

Λεμφοίδημα, στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Αγγειακές διαταραχές» με ένδειξη συχνότητας **Μη γνωστή**.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 4

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε μικρό αριθμό ατόμων, ωστόσο η ακριβής συχνότητά τους είναι άγνωστη:

- **Οίδημα, αίσθημα βάρους ή σύσφιξης, άλγος, περιορισμένη κινητικότητα μερών του σώματος (αυτό θα μπορούσε να εμφανιστεί οπουδήποτε στο σώμα και αποτελεί πιθανό σημείο μη φυσιολογικής συσσώρευσης υγρού στα μαλακά μέρια που οφείλεται σε απόφραξη του λεμφικού συστήματος, γνωστή και ως λεμφοίδημα)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάρτιο του 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	11 Μαΐου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Ιουλίου 2019