

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen  
muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt everolimuusia (käyttöaihe elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisy) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on toimittanut lymfedeemaa ja mTOR:n estäjiä koskevan laajan yhteenvedon, joka perustuu kirjallisuuteen, prekliinisiin ja kliinisiin löydöksiin sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tietoihin. Lymfedeema, ja etenkin lymfoseele, ovat leikkaustoimenpiteiden tunnettuja komplikaatioita. Kuten myyntiluvan haltijan yhteenvedossa mainitaan, on myös artikkeleja, joissa viitataan siihen, että lymfaattiset komplikaatiot saattavat johtua myös muista hoitosyistä, kuten mTOR:n estäjiin pohjautuvasta immunosuppressiosta. mTOR:n estäjiin voi liittyä teoreettinen mekanistinen tausta, joka heikentää leikkauksessa vaurioituneiden imuteiden paranemista, kuten kahdessa artikkelissa on kuvattu.

Novartiksen turvallisuustietokannasta tehtiin kumulatiivinen haku 16. tammikuuta 2019 mennessä esiintyneistä tapauksista. Tapauksia löydettiin kumulatiivisesti yhteensä 102 käyttäen hakukriteerejä ylemmän tason termi (HLT) "Lymfedeemat" ja suositeltu termi (PT) "Poikkeava imusuonikuva". Selvää everolimuusin ja lymfedeeman välistä syy-yhteyttä ei pystytty osoittamaan yhdessäkään tapauksessa. Syy-yhteyden osoittaminen tai poissulkeminen on kuitenkin sinällään vaikeaa, kun otetaan huomioon vahvana sekoittavana tekijänä leikkauksen aikaisen imusuonivaurion tunnettu riski.

Esitettyjen tietojen, joissa on mukana nykyisen PSUR-jakson tapaukset, perusteella ei katsota olevan perusteltua, että lymfedeema mainitaan Votubian valmisteyhteenvedossa mutta ei Certicanin valmisteyhteenvedossa. Näin ollen lymfedeema on lisättävä myös Certicanin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8, elinjärjestelmäluokkaan Verisuonisto. Esiintymistiheyden suhteen ei ole perusteltua käyttää samaa esiintymistiheyttä kuin Votubian kohdalla (yleinen), kun otetaan epävarmuudet huomioon. Sen sijaan ehdotetaan esiintymistiheyttä "tuntematon".

Everolimuusin hyöty-haittatasapaino elinsiirteiden yhteydessä on edelleen suotuisa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien tieteellisten päätelmien kanssa.

## Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Everolimuusia (käyttöaihe elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisy) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että everolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaista turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin everolimuusia (käyttöaihe elinsiirteiden hyljintäreaktioiden ehkäisy) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee osallistuvia jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

### **Valmisteyhteenveto**

Kohta 4.8

lymfedeema, elinjärjestelmäluokkaan Verisuonisto, esiintymistiheys Tuntematon.

### **Pakkausseloste**

Kohta 4

Muut haittavaikutukset:

Muita haittavaikutuksia on esiintynyt pienellä joukolla ihmisiä, mutta niiden tarkka esiintymistiheys on tuntematon:

- Turvotus, painon tai kireyden tunne, kipu, kehon osien rajallinen liikkuvuus (tämä voi esiintyä missä tahansa kohtaa kehossa, ja se on mahdollinen merkki pehmytkudoksen poikkeavasta nestekertymästä johtuen tukoksesta imukudosjärjestelmässä, tila tunnetaan myös nimellä lymfedeema)

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh: n lausunnon hyväksyminen:	CMDh: n kokous maaliskuussa 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.5.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.7.2019