

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za everolimus (indiciran za slučajeve odbacivanja transplantiranih organa), znanstveni zaključci su sljedeći:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je opsežan sažetak u vezi limfedema i mTOR inhibitora na temelju literature, pretkliničkih i kliničkih nalaza i podataka iz faze nakon davanja odobrenja. Limfedem, a posebno limfocela, poznate su komplikacije povezane s kirurškim zahvatima. Međutim, kao što je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet sažeto opisao, postoje i članci koji upućuju na to da bi komplikacije u limfnom sustavu mogle biti povezane i s medicinskim uzrocima kao što su imunosupresija bazirana na mTOR inhibitorima. Teoretska mehanistička pozadina može uključivati mTOR inhibitore koji uzrokuju poremećaj cijeljenja limfnih žila oštećenih tijekom operacije, kao što je opisano u dvama člancima.

U bazi sigurnosnih podataka tvrtke Novartis provedena je kumulativna pretraga do 16. siječnja 2019. Ukupno su pronađena 102 slučaja kumulativnim korištenjem kriterija pretraživanja „limfedemi“ (*High Level Term*, HLT) i „abnormalni nalazi limfangiograma“ (*Preferred Term*, PT). Ni u jednom slučaju nije bilo moguće nedvojbeno utvrditi uzročnu povezanost između everolimusa i limfedema. Međutim, uzročnu povezanost vrlo je teško utvrditi ili isključiti s obzirom na to da je poznati rizik od oštećenja limfnih žila tijekom operacije ometajući čimbenik.

Smatra se da na temelju dostavljenih podataka koji uključuju slučajeve u trenutnom razdoblju periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka označavanje limfedema u sažetku opisa svojstava lijeka nije opravdano za lijek Votubia, ali je opravdano za lijek Certican. Stoga je limfedem potrebno uvrstiti u dio 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka za lijek Certican pod „Krvožilni poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava (SOC). U pogledu učestalosti, s obzirom na nesigurnosti nije opravdano uvrštavanje pod istu učestalost kao za lijek Votubia (često). Umjesto toga predlaže se kategorija učestalosti „nepoznato“.

Omjer koristi i rizika za everolimus u kontekstu transplantacije ostaje pozitivan.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za everolimus (indiciran za slučajeve odbacivanja transplantiranih organa), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) everolimus (indiciran za slučajeve odbacivanja transplantiranih organa) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže everolimus (indiciran za slučajeve odbacivanja transplantiranih organa) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.8.

limfedem, pod „Krvožilni poremećaji“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću nepoznato.

Uputa o lijeku

Dio 4.

Ostale nuspojave:

Ostale nuspojave pojavljuju se kod malog broja ljudi, ali njihova točna učestalost nije poznata:

- **Oticanje, osjećaj težine ili stezanja, bol, ograničena pokretljivost dijelova tijela (to se može pojaviti bilo gdje u tijelu te je potencijalno znak nenormalnog nakupljanja tekućine u mekom tkivu zbog začepljenosti limfnog sustava, također poznato pod nazivom limfedem)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. svibnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. srpnja 2019.