

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak a (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a szakirodalom, a preklinikai és klinikai eredmények és az engedélyezés utáni adatok alapján kimerítő összefoglalást bocsátott rendelkezésre a nyirokódémáról és az mTOR-inhibitorokról. A nyirokódéma és különösen a lymphocela a műtéti beavatkozások ismert szövődményei. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által összegzettek szerint azonban vannak olyan cikkek is, amelyek azt jelzik, hogy a nyirokrendszeri szövődmények belgyógyászati okokkal is összefügghetnek, mint például az mTOR-inhibitorok okozta immunszuppresszió. Két közlemény alapján elméleti mechanisztikus háttere lehet annak, hogy az mTOR-inhibitorok hátráltatják a nyirokerek műtét során kialakuló károsodásának gyógyulását.

A Novartis biztonsági adatbázisában 2019. január 16-i dátummal bezárólag kumulatív keresést végeztek. Az alábbi keresőszavak használatával kumulatívan összesen 102 esetet találtak: „nyirokódémák” (magas szintű kifejezés, HLT) és „kóros lymphangiogram” (preferált kifejezés, PT). Egyik esetben sem lehetett egyértelműen megállapítani az ok-okozati összefüggést az everolimusz és a nyirokódéma között, azonban az ok-okozati összefüggést a lényegénél fogva mind megállapítani, mind kizárni nehéz, mivel erős torzító tényező, hogy ismert a műtét során bekövetkező nyirokérkárosodás kockázata.

Nem lehet úgy tekinteni, hogy az ismertetett adatok – amelyek tartalmazzák a jelenlegi PSUR-időszakban észlelt eseteket – indokolják a nyirokódéma feltüntetését a Votubia alkalmazási előírásában, azonban a Certican-ében nem. A nyirokódémát ezért szerepeltetni kell a Certican alkalmazási előírásának 4.8 pontjában is, az „Érbetegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriában. A gyakoriságot illetően – a bizonytalanságokat figyelembe véve – nem indokolt ugyanazt a gyakoriságot feltüntetni, mint a Votubia esetében (gyakori). Ehelyett a „nem ismert” gyakoriság javasolt.

Az everolimusz előny-kockázat aránya a transzplantáció javallatában továbbra is pozitív.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, (transzplantált szervek kilökődése esetén javallott) everolimuszt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

4.8 pont

lymphoedema, az „Érbetegségek és tünetek” szervi kategóriában, **Nem ismert** gyakorisággal.

Betegtájékoztató

4. pont

Egyéb mellékhatások:

Néhány személynél egyéb mellékhatások jelentkeztek, de ezek pontos gyakorisága nem ismert:

- **A test egyes részeinek duzzadása, elnehezülése vagy feszülése, fájdalma, mozgáskorlátozottsága (ez a test bármely részén kialakulhat, és annak a lehetséges jele, hogy a légyszövetekben kóros folyadékfelhalmozódás következett be a nyirokerek elzáródása miatt. Elnevezése nyiroködéma.)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh-álláspont elfogadása:	2019. márciusi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. május 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. július 10.