

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum), eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Markaðsleyfishafinn hefur útvegað ítarlega samantekt á vessabjúg og mTOR-hemlum á grundvelli birtra heimilda, forklínískra og klínískra niðurstaðna og gögnum eftir markaðssetningu. Vessabjúgur, og þá sérstaklega eitlabelgir (lymphocele), eru þekktir fylgikvillar skurðaðgerða. Eins og markaðsleyfishafinn bendir á, þá eru hins vegar einnig fræðigreinar sem benda á að vessafylgikvillar geta auk þess verið tengdir læknisfræðilegum ástæðum eins og ónæmisbælingu af völdum mTOR hemla. Fræðileg skýring á þessum verkunarhætti getur verið að mTOR hemlar skerði græðingu á vessarásam sem skaðast meðan á skurðaðgerð stendur, eins og lýst er í tveimur fræðigreinum.

Í öryggisgrunni Novartis var gerð heildarleit fram til 16. janúar 2019. Í heildina fundust 102 tilfelli með notkun HLT-leitarskilyrðis (high level term) „vessabjúgur (lymphedemas)“ og PT-leitarskilyrðis (preferred term) „afbrigðileiki í vessaðamynd (lymphangiogram abnormal)“. Í engu tilfelli var hægt að staðfesta með óyggjandi hætti orsakatengsl milli everolimus og vessabjúgs, en þó er í sjálfu sér erfitt að sýna fram á eða útiloka orsakatengsl í ljósi þekkrar hættu á vessaðaskemmdum meðan á skurðaðgerð stendur sem er mikill truflandi þáttur.

Gögnin sem lögð eru fram, sem hafa að geyma tilfelli frá núverandi PSUR tímabili, eru ekki talin réttlæta upplýsingar um vessabjúg í SmPC fyrir Votubia en það á ekki við um Certican. Þar af leiðandi skal bæta við vessabjúg í kafla 4.8 í SmPC fyrir Certican, undir líffæraflokki æðar. Varðandi tíðnina, þá er ekki skynsamlegt í ljósi óvissuþátta að skrá sömu tíðni og fyrir Votubia (algengar). Í staðinn er lagt til að tíðni verði: „tíðni ekki þekkt“.

Jafnvægi ávinnings/áhættu af everolimus hvað varðar ígræðslu er áfram jákvætt.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda everolimus (ætlað til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddum líffærum) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texta sem hefur verið eytt er ~~strikað yfir~~)

### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

Kafla 4.8

Vessabjúgur, undir líffæraflokknum æðar með tíðnina **Tíðni ekki þekkt**.

### **Fylgiseðill**

Kafla 4

Aðrar aukaverkanir:

Aðrar aukaverkanir hafa komið fyrir hjá litlum hópi fólks, en nákvæm tíðni þeirra er óþekkt:

- **Bólga, tilfinning um þynsli eða stífleika, verkur, takmörkuð hreyfigeta líkamshluta (þetta getur átt sér stað hvar sem er í líkamanum og er hugsanlegt merki um óeðlilega uppsöfnun á vökva í mjúkum vef vegna stíflu í vessakerfinu, einnig þekkt sem vessabjúgur)**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í mars 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. maí 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. júlí 2019