

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per everolimus (indicato per il rigetto dei trapianti di organo), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il Titolare dell'Autorizzazione alla Immissione in Commercio (MAH), sulla base della letteratura, dei risultati preclinici e clinici e dei dati successivi all'autorizzazione, ha fornito un'ampia sintesi del linfedema e degli inibitori del bersaglio di rapamicina delle cellule di mammifero (*mammalian Target of Rapamycin –mTOR-*),. Il linfedema, e in particolare il linfocele, sono note complicanze correlate alle procedure chirurgiche. Tuttavia, come sintetizzato dal MAH, esistono anche lavori scientifici che indicano che le complicanze linfatiche potrebbero essere associate anche a cause mediche come l'immunosoppressione basata sugli inibitori di mTOR. Come descritto in due articoli, le conoscenze teoriche meccanicistiche possono includere casi di inibitori di mTOR che causano una compromessa guarigione dei canali linfatici danneggiati durante l'intervento chirurgico.

Sulla banca dati sulla sicurezza di Novartis è stata effettuata una ricerca cumulativa fino al 16 gennaio 2019. Cumulativamente, sono stati estratti un totale di 102 casi utilizzando i seguenti criteri di ricerca HLT "linfedema" e PT "infoangiografia anormale". In nessun caso sarebbe possibile stabilire in modo definitivo un'associazione causale tra everolimus e linfedema. Tuttavia, tenendo conto del rischio noto di danni ai vasi linfatici durante l'intervento chirurgico, quale forte fattore confondente, un'associazione causale è intrinsecamente difficile sia da stabilire che da escludere.

I dati presentati, che includono i casi dell'attuale periodo PSUR, non sono considerati tali da giustificare l'etichettatura del linfedema nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Votubia, ma non di Certican. Pertanto, il linfedema deve essere aggiunto al paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto anche per Certican, nella Classificazione per Sistemi e Organi (SOC), sotto Disturbi vascolari. Per quanto riguarda la frequenza e considerate le incertezze, non è ragionevole indicare la stessa frequenza di Votubia (comune),. Si propone invece la frequenza "non nota".

Nei trapianti, il rapporto beneficio/rischio per everolimus rimane positivo.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su everolimus (indicato per il rigetto dei trapianti di organo) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti everolimus (indicato per il rigetto dei trapianti di organo) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti everolimus (indicato per il rigetto dei trapianti di organo) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8

linfedema, sulla base della Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) Disturbi vascolari, con frequenza **Non nota**.

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

Altri effetti indesiderati:

Altri effetti indesiderati si sono manifestati in un piccolo numero di persone, tuttavia la loro esatta frequenza non è nota:

- **Gonfiore, sensazione di pesantezza o senso di oppressione, dolore, mobilità limitata di alcune parti del corpo (questo potrebbe verificarsi in qualsiasi parte del corpo ed è un segno potenziale di un anomalo accumulo di liquido nel tessuto molle a causa di un blocco nel sistema linfatico, anche noto come linfedema).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 maggio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 luglio 2019