

**I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PSUR) vertinimo protokolą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Registruotojas pateikė išsamią informacijos apie limfedemą ir žinduolių rapamicino taikinio (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) inhibitorius santrauką, parengtą remiantis moksliniais straipsniais, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatais ir po vaisto registracijos surinktais duomenimis. Limfedema ir ypač limfocelė yra žinomos chirurginių procedūrų komplikacijos. Vis dėlto, remiantis registruotojo pateikta santrauka, taip pat yra straipsnių, kuriuose teigiama, kad limfinės sistemos komplikacijos gali būti susijusios ir su tam tikromis medicininėmis priežastimis, pvz., mTOR inhibitorių poveikiu grindžiama imunosupresija. Kaip aprašyta dviejuose straipsniuose, teoriškai gali būti, kad tokias komplikacijas lemia mTOR inhibitorių sukelti operacijos metu pažeistų limfinių kanalų gijimo sutrikimai.

„Novartis“ saugumo duomenų bazėje buvo atlikta iki 2019 m. sausio 16 d. sukauptų duomenų bendra paieška. Pagal paieškos kriterijus „Limfedema“ (HLT „Lymphedemas“) ir „Limfangiogramos nukrypimai nuo normos“ (PT „Lymphangiogram abnormal“) rasti iš viso 102 atvejai. Nė vienu atveju nepavyko aiškiai patvirtinti everolimuzo priežastinio ryšio su limfedema, tačiau nustatyti tokį priežastinį ryšį arba atmesti jo galimybę yra savaime sunku, atsižvelgiant į žinomą limfagyslių pažeidimo operacijos metu riziką, kaip stiprų iškraipantįjį veiksnį.

Laikomasi nuomonės, kad pateiktais duomenimis, įskaitant esamu PSUR laikotarpiu nustatytus atvejus, negalima pagrįsti limfedemos, nurodytos vaistinio preparato Votubia preparato charakteristikų santraukoje, bet tai netaikytina Certican. Todėl Certican preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių (OSK „Kraujagyslių sutrikimai“) taip pat reikėtų papildyti terminu „limfedema“. Kalbant apie dažnį, atsižvelgiant į neaiškumus, nėra pagrindo nurodyti tą patį dažnį, kaip Votubia atveju („dažni“). Vietoj to, rekomenduojama nurodyti „dažnis nežinomas“.

Esant transplantacijos indikacijai vartojamo everolimuzo naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra everolimuzo, naudos ir rizikos santykis nesikeičia, jeigu bus įgyvendinti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra everolimuzo (kuris vartojamas siekiant išvengti persodintų organų atmetimo), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

## II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius** (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

### **Preparato charakteristikų santrauka**

4.8 skyrius

Limfedema, organų sistemų klasė „Kraujagyslių sutrikimai“, dažnis nežinomas.

### **Pakuotės lapelis**

4 skyrius

Kitas šalutinis poveikis

Nedideliame skaičiui žmonių pasireiškė kitas šalutinis poveikis, bet jo dažnis nėra tiksliai žinomas:

- **įvairių kūno dalių patinimas, sunkumo arba veržimo pojūtis, skausmas, sumažėjęs kūno dalių judrumas (tai gali pasireikšti bet kurioje kūno dalyje ir yra nenormalaus skysčio kaupimosi minkštuosiuose audiniuose, kurį sukelia limfinės sistemos užsikimšimas, galimas požymis; tai dar vadinama limfedema).**

III priedas

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2019 m. kovo mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019 m. gegužės 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019 m. liepos 10 d.