

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par everolima periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis plašu limfedēmas un mTOR inhibitoru kopsavilkumu, pamatojoties uz literatūru, preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātiem un pēcreģistrācijas datiem. Limfedēma, un īpaši limfocēle, ir zināmas ķirurģisko procedūru komplikācijas. Tomēr, kā to apkopoja reģistrācijas apliecības īpašnieks, ir arī raksti, kuros ir norādes, ka limfātiskās komplikācijas var būt saistītas arī ar tādiem medicīniskiem cēloņiem kā mTOR inhibitoru izraisīta imūnsupresija, pamatojoties uz. Teorētiski mehānisks cēlonis var būt saistīts ar mTOR inhibitoru izraisītiem operācijas laikā bojātu limfvadu dzišanas traucējumiem, kā aprakstīts divos rakstos.

Novartis drošuma datubāzē līdz 2019. gada 16. janvārim tika veikta kumulatīva meklēšana. Kopumā, izmantojot meklēšanas kritērijus – augstākā līmeņa termins (*High Level Term – HLT*) "limfedēmas" un vēlamais termins (*Preferred Term – PT*) "patoloģiska limfangiogramma", tika atrasti 102 gadījumi. Nevienā gadījumā cēloņsakarību starp everolimu un limfedēmu nevarēja noteikt pārliecinoši, tomēr cēloņsakarību pēc būtības ir grūti noteikt vai izslēgt, ņemot vērā to, ka zināmais limfvadu bojājumu risks operācijas laikā ir spēcīgs jaucējfaktors.

Dati, kas ietver gadījumus pašreizējā PSUR periodā, nav uzskatāmi par tādiem, kas pamato limfedēmas iekļaušanu Votubia zāļu aprakstā, bet tas neattiecas uz Certican. Tādēļ Certican zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā limfedēma ir jāpievieno orgānu sistēmu klasē (SOK) Asinsvadu sistēmas traucējumi. Attiecībā uz biežumu, ņemot vērā neskaidrības, nav pamatojuma iekļaut tādu pašu biežumu kā Votubia (bieži). Tā vietā tiek piedāvāts biežums "nav zināmi".

Everolima ieguvumu/riska attiecība transplantācijas gadījumā saglabājas pozitīva.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par everolimu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur everolimu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur everolimu (ko lieto transplantēto orgānu atgrūšanas novēršanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts

limfedēma, orgānu sistēmas klasē – Asinsvadu sistēmas traucējumi ar biežumu **Nav zināmi.**

Lietošanas instrukcija

4. punkts

Citas blakusparādības:

Citas blakusparādības radušās nelielam skaitam cilvēku, bet to precīzais biežums nav zināms:

- **Pietūkums, smaguma vai sasprindzinājuma sajūta, sāpes, ierobežots ķermeņa daļu kustīgums (tas var rasties jebkurā ķermeņa daļā un ir pazīme, kas liecina par patoloģisku šķidruma uzkrāšanos mīkstajos audos limfātiskās sistēmas blokādes dēļ, kas zināma arī kā limfedēma)**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2019. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2019. gada 11. maijs
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2019. gada 10. jūlijs