

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor everolimus (geïndiceerd als profylaxe tegen afstoting van getransplanteerde organen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een uitgebreide samenvatting met betrekking tot lymfoedeem en mTOR-remmers verstrekt op basis van literatuur, preklinische en klinische bevindingen en gegevens na toelating. Lymfoedeem, en met name lymfocele, zijn bekende complicaties bij chirurgische ingrepen. Zoals de vergunninghouder in de samenvatting heeft gesteld, zijn er niettemin ook artikelen die erop wijzen dat lymfatische complicaties ook medische oorzaken kunnen hebben, zoals op mTOR-remmers gebaseerde immunosuppressie. Een theoretische mechanistische context kan zijn dat mTOR-remmers een verstoorde genezing van tijdens een operatie beschadigde lymfevaten veroorzaken, zoals is beschreven in twee artikelen.

Er zijn cumulatieve zoekopdrachten in de veiligheidsdatabase van Novartis tot en met 16 januari 2019 uitgevoerd. In totaal werden cumulatief 102 gevallen gevonden met behulp van de zoekcriteria "Lymfoedemen" (term van het hoogste niveau) en "Lymfangiogram abnormaal" (voorkeursterm). In geen enkel geval kon met zekerheid een oorzakelijk verband tussen everolimus en lymfoedeem worden vastgesteld. Een oorzakelijk verband is echter inherent moeilijk vast te stellen of uit te sluiten, gezien het bekende risico van beschadiging van de lymfevaten tijdens een operatie als een sterke confounder.

De gepresenteerde gegevens, die gevallen in de lopende PSUR-verslagperiode omvatten, worden niet toereikend geacht om vermelding van lymfoedeem wel in de samenvatting van de productkenmerken van Votubia maar niet in die van Certican te rechtvaardigen. Lymfoedeem moet daarom ook worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken van Certican, onder de systeem/orgaanklasse "Bloedvataandoeningen". Wat de frequentie betreft, is het gezien de onzekerheden niet redelijk om dezelfde frequentie op te nemen als voor Votubia ("vaak"). In plaats daarvan wordt de frequentie "niet bekend" voorgesteld.

De baten-risicoverhouding voor everolimus in het kader van transplantatie blijft positief.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor everolimus (geïndiceerd als profylaxe tegen afstoting van getransplanteerde organen) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) everolimus (geïndiceerd als profylaxe tegen afstoting van getransplanteerde organen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die everolimus (geïndiceerd als profylaxe tegen afstoting van getransplanteerde organen) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8

lymfoedeem, onder de systeem/orgaanklasse "Bloedvataandoeningen" met frequentie **niet bekend**.

Bijsluiter

Rubriek 4

Andere bijwerkingen:

Andere bijwerkingen zijn opgetreden bij een klein aantal personen, maar de precieze frequentie is onbekend:

- **Zwelling, zwaar gevoel of gevoel van beklemming, pijn, beperkte beweegbaarheid van lichaamsdelen (dit kan overal in het lichaam voorkomen en kan een teken zijn van een abnormale ophoping van vloeistof in weke delen als gevolg van een blokkering in het lymfestelsel, ook bekend als lymfoedeem)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 mei 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 juli 2019