

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra Det europeiske legemiddelkontors Komité for legemiddelovervåking (PRAC) vedrørende den/de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten(e) (PSUR) for everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

MAH har gitt en omfattende oppsummering av lymfødem og mTOR-inhibitorer basert på litteratur, prekliniske og kliniske funn og post-godkjenningsdata. Lymfødem, og spesielt lymfocele, er kjente komplikasjoner av kirurgiske prosedyrer. Likefullt, som oppsummert av MAH, eksisterer det også artikler som indikerer at lymfatiske komplikasjoner også kan være forbundet med medisinske årsaker som mTOR-inhibitorbasert immunsuppresjon. En teoretisk mekanistisk bakgrunn kan involvere mTOR-inhibitorer som utøver en svekket leging av lymfekanalene skadet under kirurgi, som beskrevet i to artikler.

Et kumulativt søk frem til 16. januar 2019 ble utført i Novartis-sikkerhetsdatabasen. Totalt 102 tilfeller ble funnet kumulativt ved å bruke disse søkekriteriene HLT "Lymfødemer" og PT "Lymfogram abnormal". Ikke i noe tilfelle kunne en årsakssammenheng mellom everolimus og lymfødemet definitivt fastslås. Men en årsakssammenheng er iboende vanskelig å enten fastslå eller utelukke, gitt den kjente risikoen for lymfekarskade under kirurgi som en sterk konfunder.

Dataene, som inkluderer tilfellene i den aktuelle PSUR-perioden, vurderes ikke å begrunne merking av lymfødem i produktresuméet for Votubia, men ikke Certican. Derfor bør lymfødem legges til avsnitt 4.8 i produktresuméet også for Certican, under systemorganklassen Karsykdommer. Angående frekvensen, er det ikke rimelig å inkludere den samme frekvensen som for Votubia (vanlig), gitt usikkerhetene. I stedet foreslås frekvensen "ikke kjent".

Nytte-/risikoforholdet for everolimus i transplantasjonssettingen forblir positiv.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer), er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder everolimus (indisert som profylakse mot avstøtning av transplanterte organer) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Avsnitt 4.8

lymfødem, under systemorganklassen Karsykdommer med frekvensen **ikke kjent**.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4

Andre bivirkninger:

Andre bivirkninger har oppstått hos et fåtall personer, men den nøyaktige frekvensen er ukjent:

- **Oppsvulming, følelse av tunghet eller stramhet, smerte, begrenset mobilitet i kroppsdelene (dette kan skje hvor som helst i kroppen og er et potensielt tegn på en uvanlig oppbygging av væske i bløtvev grunnet en blokkasje i lymfesystemet, også kjent som lymfødem)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte mars 2019
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. mai 2019
Medlemsstatene gjennomfører vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	10. juli 2019