

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ewerolimus (wskazanego do stosowania w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionych narządów), wnioski naukowe są następujące:

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyczerpujące podsumowanie informacji na temat obrzęku limfatycznego i inhibitorów mTOR, sporządzone w oparciu o piśmiennictwo, wyniki badań nieklinicznych i klinicznych oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Obrzęk limfatyczny, a zwłaszcza torbiel limfatyczna, to znane powikłania po zabiegach chirurgicznych. Niemniej jednak, według podsumowania przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny, dostępne są również artykuły wskazujące na to, że powikłania związane z układem limfatycznym mogą być także związane z przyczynami natury medycznej, takimi jak działanie immunosupresyjne inhibitorów mTOR. Teoretyczne założenia mechanizmu leżącego u podłoża tego zjawiska opisane w dwóch artykułach mogą dotyczyć inhibitorów mTOR, powodujących zaburzenia procesu naprawy kanałów limfatycznych uszkodzonych w czasie zabiegu chirurgicznego.

W firmie Novartis przeszukano bazę danych dotyczącą bezpieczeństwa stosowania, w celu wykrycia wszystkich informacji zgromadzonych do 16. stycznia 2019 r. Kierując się kryteriami wyszukiwania HLT „Lymphedemas” (obrzęki limfatyczne) i PT „Lymphangiogram abnormal” (nieprawidłowy wynik limfangiografii) odnaleziono łącznie 102 przypadki. W żadnym przypadku nie udało się zdecydowanie ustalić związku przyczynowego między stosowaniem ewerolimus a występowaniem obrzęku limfatycznego. Trudno jest jednak ustalić lub wykluczyć związek przyczynowy, biorąc pod uwagę znane ryzyko uszkodzenia naczyń limfatycznych w czasie zabiegu jako czynnik zakłócający.

Uważa się, że przedstawione dane obejmujące przypadki stwierdzone w bieżącym okresie sprawozdawczym PSUR nie uzasadniają zmiany informacji o obrzęku limfatycznym w ChPL produktu Votubia, ale nie w ChPL produktu Certican. Z tego względu obrzęk limfatyczny należy dodać w punkcie 4.8 ChPL także produktu Certican w kategorii „Zaburzenia naczyniowe” klasyfikacji układów i narządów. Jeśli chodzi o częstość występowania, biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, podanie tej samej częstości co w przypadku produktu Votubia (często), nie jest uzasadnione. Zamiast tego proponuje się częstość występowania określaną jako „częstość nieznaną”.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania ewerolimus po przeszczepieniach pozostaje pozytywny.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ewerolimus (wskazanego do stosowania w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionych narządów) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) ewerolimus (wskazany do stosowania w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionych narządów) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające ewerolimus (wskazany do stosowania w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionych narządów) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przysyłanych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh

zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.8

obrzęk limfatyczny, w kategorii „Zaburzenia naczyniowe” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania **Częstość nieznana**.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4

Inne działania niepożądane:

U niewielkiej liczby osób występowały inne działania niepożądane, ale dokładna częstość ich występowania jest nieznana:

- **obrzęk, uczucie ciężkości lub ucisku, ból, ograniczenie ruchomości części ciała (może dotyczyć dowolnej okolicy ciała i może być objawem nieprawidłowego nagromadzenia płynów w tkankach miękkich w wyniku niedrożności naczyń układu limfatycznego, znanego również jako obrzęk limfatyczny).**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w marcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. maja 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10. lipca 2019 r.