

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru everolimus (indicat în combaterea respingerii organelor transplantate), concluziile științifice sunt următoarele:

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un rezumat amplu cu privire la limfedem și inhibitorii mTOR, bazat pe literatura de specialitate, pe rezultate preclinice și clinice și pe date postautorizare. Limfedemul și în mod special limfocelul sunt complicații cunoscute asociate procedurilor chirurgicale. Cu toate acestea, conform rezumatului realizat de DAPP, există și articole care indică o posibilă asociere între complicațiile limfatice și anumite cauze medicale, cum ar fi imunosupresia bazată pe inhibitorii ai mTOR. Într-un context mecanicist teoretic, este posibil ca inhibitorii mTOR să determine vindecarea necorespunzătoare a canalelor limfatice deteriorate în timpul intervenției chirurgicale, astfel cum este descris în două articole.

Până la 16 ianuarie 2019, s-a efectuat o căutare cumulativă în baza de date a Novartis privind siguranța. Căutarea după termenul de nivel înalt (HLT) „limfedeme” și după termenul preferat (PT) „limfangiogramă anormală” a returnat un total de 102 cazuri. În niciunul dintre cazuri nu s-a putut stabili cu siguranță o asociere cauzală între everolimus și limfedem, însă dificultatea de a stabili sau de a elimina asocierea cauzală este inerentă, având în vedere riscul cunoscut de deteriorare a vaselor limfatice în timpul intervenției chirurgicale, care este un factor puternic de confuzie.

Se consideră că datele prezentate, care includ cazuri din perioada actuală a RPAS, nu justifică menționarea limfedemului în RCP-ul pentru Votubia, dar nu și în cel pentru Certican. Prin urmare, limfedemul ar trebui adăugat la punctul 4.8 din RCP și pentru Certican, la rubrica Tulburări vasculare din ASO. În ceea ce privește frecvența, nu este rezonabil să se includă aceeași frecvență ca pentru Votubia (frecvente), având în vedere incertitudinile. În schimb, se propune menționarea unei frecvențe „necunoscute”.

Raportul beneficiu-risc pentru everolimus în contextul transplanturilor rămâne pozitiv.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru everolimus (indicat în combaterea respingerii organelor transplantate), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin everolimus (indicat în combaterea respingerii organelor transplantate) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin everolimus (indicat în combaterea respingerii organelor transplantate), CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.8

limfedem la punctul Tulburări vasculare din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, cu frecvență **necunoscută**.

Prospect

Punctul 4

Alte reacții adverse:

La un număr mic de persoane au apărut și alte reacții adverse, dar frecvența lor exactă este necunoscută:

- **Umflare, senzație de greutate sau presiune, durere, mobilitate limitată în unele părți ale corpului (aceasta poate apărea oriunde în corp și este un posibil semn de acumulare anormală de lichid în țesuturile moi din cauza unui blocaj al sistemului limfatic, cunoscut și sub denumirea de limfedem)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din martie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 mai 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 iulie 2019