

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) sú vedecké závery nasledovné:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil rozsiahly súhrn informácií o lymfedéme a inhibitoroch mTOR založený na poznatkoch z literatúry, predklinických a klinických zisteniach a údajoch po registrácii. Lymfedém, a najmä lymfokéla, sú známe komplikácie chirurgických zákrokov. Ako však zhrnul držiteľ rozhodnutia o registrácii, k dispozícii sú tiež články, z ktorých vyplýva, že lymfatické komplikácie môžu súvisieť aj s medicínskymi príčinami, ako je imunosupresia vyvolaná inhibítormi mTOR. Teoretické pozadie mechanizmu účinku môže súvisieť s tým, že inhibitory mTOR narušajú hojenie lymfatických kanálov poškodených počas chirurgického zákroku, ako sa opisuje v dvoch článkoch.

Vykonalo sa kumulatívne preskúmanie bezpečnostnej databázy spoločnosti Novartis až do 16. januára 2019. Celkovo sa kumulatívne identifikovalo 102 prípadov s použitím týchto kritérií vyhľadávania HLT „lymfedému“ a PT „abnormálny lymfangiogram“. Ani v jednom prípade nebolo možné definitívne určiť príčinný vzťah medzi everolimom a lymfedémom. Príčinný vzťah je však prirodzene ťažké určiť alebo vylúčiť, vzhľadom na známe riziko poškodenia lymfatických ciev počas chirurgického zákroku ako silného zavádzajúceho faktora.

Usudzuje sa, že predložené údaje, ktoré zahŕňajú prípady pozorované v období súčasnej správy PSUR, neodôvodňujú uvedenie lymfedému v súhrne charakteristických vlastností lieku Votubia, a jeho neuvedenie pri lieku Certican. Lymfedém sa má preto pridať aj do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku Certican, a to do triedy orgánových systémov „Poruchy ciev“. Pokiaľ ide o frekvenciu, nie je odôvodnené uviesť rovnakú frekvenciu ako pre liek Votubia (časté), vzhľadom na tieto nejasnosti. Namiesto toho sa navrhuje uviesť frekvencia výskytu „neznáme“.

Pomer prínosu a rizika everolimu v podmienkach transplantácie ostáva pozitívny.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúcich everolimus (indikovaný na rejekciu transplantovaných orgánov), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy ciev“ má byť pridaný **lymfedém** s frekvenciou výskytu **neznáme**.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4

Ďalšie vedľajšie účinky:

Ďalšie vedľajšie účinky sa vyskytli u malého počtu osôb, ale presná frekvencia ich výskytu je neznáma:

- **Opuch, pocit ťažoby alebo stuhnutosti, bolesť, obmedzená pohyblivosť častí tela (môže sa vyskytnúť kdekoľvek v tele a je potenciálnym prejavom nezvyčajného hromadenia tekutiny v mäkkom tkanive, čo je spôsobené bloádou v lymfatickom systéme, známe aj ako lymfedém).**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

| | |
|---|------------------------------|
| Prijatie stanoviska CMDh: | Zasadnutie CMDh v marci 2019 |
| Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom: | 11. mája 2019 |
| Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii): | 10. júla 2019 |