

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil obsežen povzetek o limfedemu in zaviralcih mTOR na podlagi literature, predkliničnih in kliničnih ugotovitev ter podatkov iz obdobja po odobritvi. Limfedem in zlasti limfokela sta znana zapleta po kirurških posegih. Kot povzema imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pa obstajajo tudi članki, ki kažejo, da so lahko limfni zapleti povezani tudi z medicinskimi vzroki, kot je imunska supresija na osnovi zaviralcev mTOR. Teoretična mehanicistična podlaga bi lahko bila vključenost zaviralcev mTOR, ki poslabšajo celjenje limfnih vodov, poškodovanih med kirurškim posegom, kot je opisano v dveh člankih.

V podatkovni zbirki podjetja Novartis o varnosti je bilo opravljeno kumulativno iskanje do 16. januarja 2019. Skupaj sta bila najdena 102 primera, in sicer z iskalnimi merili izraza visoke stopnje „limfedemi“ in prednostnega izraza „nenormalen limfangiogram“. V nobenem primeru ni bilo mogoče dokončno določiti vzročne povezave med everolimusom in limfedemom, vendar pa je določitev ali izključitev vzročne povezave sama po sebi težavna, in sicer zaradi znanega tveganja za poškodbo limfnih žil med kirurškim posegom, ki deluje kot močan zavajajoč dejavnik.

Glede na predložene podatke, ki vključujejo primere iz trenutnega obdobja PSUR, vključitev limfedema samo v povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Votubia, ne pa tudi v povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Certican, ni utemeljena. Zato je treba limfedem dodati v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila tudi za zdravilo Certican, in sicer pod organski sistem „Žilne bolezni“. Kar zadeva pogostnost, zaradi negotovosti ni razumno navesti enake pogostnosti kot pri zdravilu Votubia (pogosti). Namesto tega je predlagana pogostnost „neznana“.

Razmerje med tveganji in koristmi za everolimus pri presaditvah ostaja pozitivno.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) skupina CMDh meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo everolimus (indiciran za preprečevanje zavrnitve presajenih organov), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelj/i/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.8

limfedem, pod organski sistem „Žilne bolezni“ z **neznano** pogostnostjo.

Navodilo za uporabo

Poglavje 4

Drugi neželeni učinki:

Pri manjšem številu bolnikov so se pojavili tudi drugi neželeni učinki, vendar njihova natančna pogostnost ni znana:

- **Otekanje, občutek teže ali tiščanja, bolečine, omejena gibljivost telesnih delov (do tega lahko pride kjer koli v telesu in je morebiten znak nenormalnega kopičenja tekočine v mehkem tkivu zaradi zamašitve limfnega sistema, kar je znano tudi kot limfedem)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. maj 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. julij 2019