

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Innehavaren av godkännande för försäljning har tillhandahållit en omfattande sammanfattning om lymfödem och mTOR-hämmare baserat på litteraturen, prekliniska och kliniska fynd samt data efter godkännandet för försäljning. Lymfödem, och i synnerhet lymfocele, är kända komplikationer av kirurgiska ingrepp. Men såsom framgår av sammanfattningen av innehavaren av godkännandet för försäljning finns det även artiklar som visar att lymfatiska komplikationer också kan vara förknippade med medicinska orsaker såsom immunsuppression baserad på mTOR-hämmare. En teoretisk mekanistisk bakgrund kan inbegripa mTOR-hämmare som ger nedsatt läkning av lymfkanaler som skadats under kirurgi, vilket beskrivs i två artiklar.

En kumulativ sökning fram till den 16 januari 2019 utfördes i säkerhetsdatabasen till Novartis. Totalt 102 fall hämtades kumulativt med hjälp av följande sökkriterier: HLT (High Level Term) "Lymfödem" och PT (Preferred Term) "Lymfangiogram onormalt". I inget fall kunde ett orsakssamband definitivt fastställas mellan everolimus och lymfödem. Emellertid är det av naturliga skäl svårt att fastställa eller utesluta ett orsakssamband på grund av den kända risken för lymfkärlsskada under kirurgi som en stark störande faktor.

De framlagda uppgifterna, som innefattar fall under den aktuella PSUR-perioden, anses inte motivera märkning av lymfödem i produktresumén till Votubia men inte Certican. Därför ska lymfödem läggas till i avsnitt 4.8 i produktresumén till Certican, under organsystemet Blodkärl. Vad gäller frekvens är det med tanke på de osäkra faktorerna inte rimligt att ta med samma frekvens som för Votubia (vanliga). Istället föreslås frekvensen "ingen känd".

Nytta-riskförhållandet för everolimus vid transplantation är fortfarande positivt.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller everolimus (för att förhindra avstötning av transplanterade organ) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller everolimus (för att förhindra avstötning för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

Avsnitt 4.8

lymfödem, under systemorganklassen Blodkärl med frekvensen Ingen känd.

Bipacksedel

Avsnitt 4

Andra eventuella biverkningar:

Andra biverkningar har förekommit hos ett litet antal människor men exakt frekvens är okänd:

- Svullnad, tyngd- eller spänningskänsla, smärta, begränsad rörlighet av kroppsdelar (detta kan inträffa var som helst i kroppen och är ett möjligt tecken på en onormal ansamling av vätska i mjuk vävnad på grund av en blockering i det lymfatiska systemet, så kallat lymfödem)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 maj 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 juli 2019