

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) everolimu (indikovaného v případě odmítnutí transplantovaných orgánů) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Držitel rozhodnutí o registraci předložil obsáhlý souhrn informací o lymfedému a inhibitech mTOR vycházejících z literatury, preklinických a klinických zjištění a poregistračních dat. Lymfedém, zejména pak lymfokéla, jsou známou komplikací chirurgických zákroků. Jak uvádí držitel rozhodnutí o registraci ve svém souhrnu, rovněž existují i články, které naznačují, že komplikace týkající se lymfatického systému by mohly také souviset s lékařskými příčinami, jako je imunosuprese v důsledku použití inhibitorů mTOR. Jak je popsáno ve dvou článcích, tak teoretický mechanismus by mohl zahrnovat nepříznivé působení inhibitorů mTOR na hojení lymfatických kanálů poškozených při chirurgickém zákroku.

Ke dni 16. ledna 2019 bylo provedeno kumulativní vyhledávání v bezpečnostní databázi společnosti Novartis. Za použití vyhledávacích kritérií HLT „Lymfedém“ a PT „Abnormální lymfangiogram“ bylo získáno celkem 102 případů. V žádném z nich nebylo možné s naprostou jistotou určit příčinnou souvislost mezi použitím everolimu a lymfedémem. Vzhledem ke známému riziku poškození lymfatických cév (jako současně přítomného silného faktoru) během chirurgického zákroku je však z podstaty obtížné příčinnou souvislost odhalit či vyloučit.

Předložené údaje, které zahrnují případy ze současného časového intervalu pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR), neodůvodňují, proč je lymfedém uveden v Souhrnu údajů o přípravku Votubia, nikoli však v Souhrnu údajů o přípravku Certican. Lymfedém by tudíž měl být doplněn do bodu 4.8 Souhrnu údajů o přípravku i pro přípravek Certican, a to do třídy orgánových systémů Cévní poruchy. Pokud jde o frekvenci, vzhledem k určité nejistotě není odůvodnitelné uvést stejnou frekvenci jako u přípravku Votubia (časté). Namísto toho je proto navrhována frekvence „není známo“.

Poměr přínosů a rizik everolimu používaného při transplantaci zůstává příznivý.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se everolimu (indikovaného v případě odmítnutí transplantovaných orgánů) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku everolimus (indikovanou v případě odmítnutí transplantovaných orgánů) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem everolimu (indikovaného v případě odmítnutí transplantovaných orgánů) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na  
vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

### **Souhrn údajů o přípravku**

Bod 4.8

**lymfedém**, ve třídě orgánových systémů Cévní poruchy s frekvencí **není známo**.

### **Příbalová informace**

Bod 4

Další nežádoucí účinky:

Další nežádoucí účinky se vyskytly u malého počtu osob, frekvence jejich výskytu však není známa:

- **Otok, pocit tíhy nebo napětí, bolest, omezená hybnost částí těla (tyto příznaky se mohou vyskytnout v kterékoli části těla a jsou možnou známkou abnormálního hromadění tekutiny v měkkých tkáních v důsledku zablokování lymfatického systému, známého také jako lymfedém)**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. května 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. července 2019