

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Sandimmun Neoral a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Sandimmun Neoral je mikroemulze cyklosporinu. Cyklosporin je silné imunosupresivum používané při transplantaci lidských solidních orgánů a kostní dřeni k prevenci rejekce štěpu a při onemocnění vyvolané reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Dále se používá u celé řady stavů, o nichž je známo nebo lze předpokládat, že jsou autoimunitního původu (endogenní uveitida, nefrotický syndrom, revmatoidní artritida, psoriáza a atopická dermatitida).

V porovnání s přípravkem Sandimmun (forma cyklosporinu na bázi oleje), se Sandimmun Neoral (mikroemulzní forma) vyznačuje lepší linearitou vztahu mezi dávkou a expozicí cyklosporinu a stabilnějším absorpčním profilem a je méně ovlivňován současným příjmem potravy a denním rytmem. Celkově vedou tyto vlastnosti k menší variabilitě farmakokinetiky cyklosporinu mezi jednotlivými pacienty a silnější korelaci mezi údolní koncentrací a celkovou expozicí. Díky těmto dalším výhodám může být přípravek Sandimmun Neoral podáván nezávisle na době jídla. Dále je s přípravkem Sandimmun Neoral dosaženo rovnoměrnější expozice cyklosporinu při udržovacím režimu v průběhu dne i mezi jednotlivými dny.

Sandimmun Neoral byl registrován poprvé v Německu v únoru 1993 a v Evropské unii se dodává ve formě měkkých želatinových tobolek 10 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg a perorálního roztoku 100 mg/ml. Podkladem pro registraci přípravku Sandimmun Neoral byly údaje o účinnosti a bezpečnosti z klinických studií provedených s přípravkem na bázi oleje (Sandimmun), který byl poprvé registrován ve Švýcarsku v prosinci 1982. Na podporu registrace byly s léčivým přípravkem Sandimmun Neoral provedeny další farmakokinetické a farmakodynamické studie i neklinické zkoušky.

V Evropské unii (EU) jsou přípravky Sandimmun a Sandimmun Neoral registrovány národními postupy. Přípravek Sandimmun Neoral se dodává jako Sandimmun Neoral měkké želatinové tobolky (10 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg) a Sandimmun Neoral perorální roztok 100 mg/ml. Přípravek Sandimmun se dodává jako Sandimmun měkké želatinové tobolky (25 mg, 50 mg a 100 mg), Sandimmun perorální roztok 100 mg/ml a Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok 50 mg/ml. V jednotlivých zemích nemusejí být registrovány všechny síly či lékové formy. V jednotlivých zemích nemusejí být také schváleny všechny indikace.

V říjnu 2010 byl Sandimmun Neoral zařazen na seznam přípravků, u nichž je třeba na základě požadavku koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMD(h)) v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění provést harmonizaci souhrnů údajů o přípravku. S ohledem na rozdíly v rozhodnutích jednotlivých členských států ve věci registrace přípravku Sandimmun Neoral (a přípravků souvisejících názvů) uvědomila Evropská komise (EK) sekretariát EMA/CHMP o úředním postoupení podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění za účelem urovnání rozdílů mezi souhrny údajů o přípravku Sandimmun Neoral schválenými v jednotlivých státech EU/EHP.

- **Klinické aspekty**

K dosažení harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku použil držitel rozhodnutí o registraci znění, které je ve většině členských států v národních souhrnech údajů o přípravku stejné, svůj Základní datový list (Core Data Sheet, CDS) k přípravku Sandimmun Neoral (ze dne 13. února 2012) i předložené související studie a odkazy na literaturu. Dále použil také odsouhlasený Základní bezpečnostní profil (Core Safety profile, CSP) z posledního postupu sdílení prací PSUR (pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti) 13 (EE/H/PSUR/0007/001) a veřejnou zprávu o hodnocení pro studie u dětí předkládané podle článku 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Řada rozcházejících se částí Informací o přípravku byla posouzena následujícím způsobem:

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Indikace při transplantacích

- *Transplantace solidních orgánů:*

V souladu s výše nastíněnou celkovou strategií navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění indikace, které je již schválené podle návrhu v 21 národních dokumentech v EU.

Výbor CHMP zpochybnil zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o uvádění seznamu transplantací konkrétních orgánů v indikaci. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s výborem CHMP v tom, že by se v bodě 4.1 neměly uvádět žádné konkrétní transplantace orgánů, pokud je použití vhodné. Znění bylo v souladu s tím upraveno.

Pokud jde o léčbu rejekce, týkaly se hlavní pochybnosti výboru CHMP přechodu z takrolimu, léčby humorální rejekce cyklosporinem a jeho podávání v případě chronického poškození alotransplantátu, které bylo pozorováno u chronické rejekce. Výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby shromáždil všechny dostupné údaje o přechodu na cyklosporin v případě rejekce transplantovaného orgánu při používání jakékoli jiné imunosupresivní látky, nejenom takrolimus. Držitel rozhodnutí o registraci tento požadavek splnil a výbor CHMP na základě předložených údajů souhlasil s držitelem rozhodnutí o registraci v tom, že přechod na jiný přípravek je v případě rejekce běžnou praxí. A nakonec bylo také diskutováno zařazení výrazu „buněčná“ rejekce, protože diagnóza příhod humorální rejekce je sporná. Výbor CHMP je toho názoru, že na základě mechanismu účinku kalcineurinových inhibitorů (CNI) je zavedení přípravku Sandimmun Neoral k léčbě rejekce štěpu vhodné spíše při buněčné než při humorální rejekci. Držitel rozhodnutí o registraci s názorem výboru CHMP souhlasí. Navrhované znění bylo v tomto smyslu přezkoumáno a odsouhlaseno.

- *Transplantace kostní dřeně*

Všechny členské státy mimo Norsko mají indikace transplantace kostní dřeně a GVHD schváleny.

Účinnost cyklosporinu u příjemců transplantované kostní dřeně byla prokázána v osmi studiích provedených v Evropě a v USA a zahrnujících celkem 227 pacientů. Sedm studií se zaměřovalo na prevenci onemocnění z reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) a jedna na léčbu akutního GVHD. Držitel rozhodnutí o registraci je toho názoru, že účinnost cyklosporinu při transplantaci kostní dřeně a GVHD je na základě údajů v původní žádosti o registraci, publikovaných klinických studií a rozsáhlého klinického používání dobře prokázána.

Nicméně výbor CHMP poměr přínosů a rizik cyklosporinu při „prevenci rejekce štěpu po transplantaci kostní dřeně“ zpochybnil: výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby předložil údaje potvrzující příznivý poměr přínosů a rizik cyklosporinu z hlediska četnosti přihojení kmenových buněk / selhání štěpu mimo jeho poměr přínosů a rizik v předtransplantační přípravě. Ve své odpovědi držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že údaje z těchto studií i rozsáhlé klinické zkušenosti podporují indikaci cyklosporinu „Prevence rejekce štěpu“. Výbor CHMP s tímto názorem držitele rozhodnutí o registraci souhlasí.

Dále si výbor CHMP vyžádal vyjasnění poměru přínosu a rizik cyklosporinu při prevenci rejekce štěpu po nemyeloablativní transplantaci kmenových buněk; výbor CHMP přezkoumal názor držitele rozhodnutí o registraci a považoval za nezbytné, aby byla v indikaci cyklosporinu specifikována myeloablativní a nemyeloablativní transplantace kmenových buněk.

Nakonec výbor CHMP také držitele rozhodnutí o registraci vyzval k prodiskutování, zda by nadpis „transplantace kostní dřeně“ neměl být aktualizován na „alogenní transplantace kmenových buněk“, tj. nezávisle na zdroji (jiného než ne-hostitel) kmenových a prekurzorových buněk. Držitel rozhodnutí o registraci se obavami výboru CHMP zabýval; výbor CHMP je toho názoru, že klinické zkušenosti navrhované doplnění indikace podporují. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

Indikace mimo transplantace

- *Endogenní uveitida*

Znění indikace v případě uveitidy a Behçetovy uveitidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené ve 14 zemích EU.

Byla přezkoumána původní dokumentace k přípravku Sandimmun na hlavních trzích, jako je Francie, USA a Spojené království, ta obsahuje klinické výsledky celkem 15 globálních studií. Dokumentace k přípravku Sandimmun posloužila jako základ k přezkumu, protože dokumentace podporující schválení nové lékové formy cyklosporinu (přípravku Sandimmun Neoral) vycházela z hodnocení farmakokinetiky, jež prokázalo ekvivalenci obou forem cyklosporinu (přípravku na bázi oleje a přípravku ve formě mikroemulze). Také byly vyhledány a přezkoumány studie předložené při prodlužování registrace v EU.

V době předložení lékové formy cyklosporinu na bázi oleje, přípravku Sandimmun, v roce 1987, byl k dispozici celkový souhrn klinických údajů o endogenní uveitidě (Nussenblatt 1987). K hodnocení účinnosti cyklosporinu při léčbě závažné zrak ohrožující střední a zadní uveitidy byly provedeny dva typy studií – otevřené a kontrolované s maskováním.

Výbor CHMP konstatoval, že ve všech zprávách byla léčba cyklosporinem u většiny pacientů přínosná. I když u některých pacientů došlo k nežádoucím účinkům, zejména nefrotoxicitě, hypertenzi a metabolickým poruchám, výbor CHMP konstatoval, že tyto nežádoucí účinky jsou známé a lze je v závislosti na dávce potlačovat.

Na základě poskytnutých i dalších publikovaných údajů došel výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik cyklosporinu při léčbě refrakterní endogenní uveitidy, včetně Behçetovy uveitidy, je příznivý.

Výbor CHMP také vznesl otázku týkající se rizika zhoršení neurologických projevů Behçetovy nemoci účinkem cyklosporinu. Držitel rozhodnutí o registraci je na základě literatury a podpůrných údajů toho názoru, že předložené údaje dosvědčují u této indikace příznivý poměr přínosů a rizik, a doporučuje používat cyklosporin jako systémovou terapii jak neinfekční uveitidy, tak očních projevů Behçetovy nemoci u pacientů bez neurologických projevů. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

- *Nefrotický syndrom*

Znění indikace v případě nefrotického syndromu navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené v 16 zemích EU.

Účinnost přípravku Sandimmun (lékové formy cyklosporinu na bázi oleje) byla prokázána ve 4 randomizovaných kontrolovaných studiích a 5 nekontrolovaných studiích. Klinické výsledky těchto 9 klinických studií byly analyzovány za použití hromadných údajů ze všech těchto studií (kontrolovaných i nekontrolovaných). Souběžně s těmito 9 provedenými studiemi bylo třeba předčasně ukončit 2 dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické studie a 1 multicentrickou studii porovnávající cyklosporin s cyklofosfamidem u pacientů rezistentních ke steroidům, protože chyběli vhodní pacienti, kteří by souhlasili s tím, že budou dostávat placebo nebo cytostatikum.

Byly také předloženy údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných studií u dětských pacientů. V době, kdy byly údaje předloženy, se jako „děti“ kvalifikovali pacienti do 17 let.

Při zvážení výše uvedeného souboru údajů došel výbor CHMP k závěru, že účinnost přípravku Sandimmun (léková forma cyklosporinu na bázi oleje) byla prokázána ve 4 randomizovaných kontrolovaných studiích a 5 nekontrolovaných studiích i ve studiích provedených u dětských pacientů. Také nedávné studie potvrdily přínos přípravku Sandimmun Neoral u různých forem nefrotického syndromu u dětí i dospělých.

Výbor CHMP však soudil, že současná indikace je příliš široká, protože použití při sekundární glomerulonefritidě je sporné. Proto výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby prokázal příznivý poměr přínosů a rizik u všech nefrotických stavů mimo primární glomerulonefritidu s minimálními změnami, primární fokálně segmentální glomerulosklerózu a primární membranózní glomerulonefritidu. Výbor CHMP je toho názoru, že se indikace má omezit na případy primární glomerulonefritidy, jak jsou uvedeny výše. Držitel rozhodnutí o registraci se s názorem výboru CHMP ztotožnil a znění bylo v tomto smyslu odsouhlaseno.

- *Revmatoidní artritida*

Znění indikace v případě revmatoidní artritidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené ve 13 zemích EU.

Zdůvodnění podané držitelem rozhodnutí o registraci pro navrhovanou indikaci vychází z těchto údajů: při výchozí pilotní studii u aktivní revmatoidní artritidy byla používána dávka 10 mg/kg/den, což byla polovina dávky používané v té době při transplantaci solidních orgánů. Slibný přínos převážila renální dysfunkce a hypertenze. Následné studie, v nichž byly používány nižší dávky, prokázaly příznivější poměr přínosů a rizik. V evropských dvojité zaslepených kontrolovaných studiích se používala dávka 5 mg/kg/den, která umožňovala titraci směrem dolů ke zjištění maximální tolerované dávky. Pokud se začalo s dávkou 2,5 mg/kg/den, představovala renální dysfunkce nad kritický práh, definovaný jako zvýšení kreatininu o 30–50 % nad hodnotu před léčbou, jen menší problém. Pacienti v kontrolních skupinách užívali placebo, azathioprin nebo D-penicillamin. Tyto údaje, ve spojení se zkušenostmi s cyklosporinem u dalších onemocnění bez transplantace, pomohly v USA a Kanadě při naplánování čtyř stěžejních dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií přípravku Sandimmun (SIM) u pacientů s těžkou revmatoidní artritidou.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil výsledky klinické účinnosti získané při studiích provedených v USA, v Kanadě a poté v Evropě.

Revmatoidní artritida je terapeutická indikace schválená ve všech zemích EU. Cyklosporin byl rozsáhlým způsobem zkoumán v několika klinických studiích u pacientů s revmatoidní artritidou, u nichž je konvenční léčba neúčinná nebo nevhodná, a také v mnoha publikovaných studiích, v nichž je použití cyklosporinu v této indikaci popisováno. Výbor CHMP je toho názoru, že dostupné údaje potvrzují používání cyklosporinu v této indikaci: „*Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.*“

- *Psoriáza*

Psoriáza je schválená terapeutická indikace ve všech zemích EU. Na základě celkového souhrnu klinických údajů o psoriáze a odkazů předložených držitelem rozhodnutí o registraci považuje výbor CHMP argumentaci podanou držitelem rozhodnutí o registraci za přijatelnou, a proto souhlasí se zněním, jež držitel rozhodnutí o registraci navrhuje.

- *Atopická dermatitida*

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl u této indikace znění: „*Přípravek Sandimmun Neoral je indikován u pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří vyžadují systémovou terapii.*“ Znění indikace v případě atopické dermatitidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schváleno v 15 zemích EU.

Cyklosporin jako lék proti atopické dermatidě byl zkoumán v několika klinických studiích, které jsou ovšem z hlediska moderních standardů považovány za malé. V 15 zemích EU se již používá etiketa přesně odpovídající navrženému znění, a tam, kde je znění odlišné, nejsou odchylky považovány za velké. Proto na základě souhrnu klinických údajů o atopické dermatidě a odkazů předložených držitelem rozhodnutí o registraci považuje výbor CHMP argumentaci podanou držitelem rozhodnutí o registraci za přijatelnou a s výše uvedeným zněním souhlasí.

- *Aplastická anemie*

Indikace aplastická anemie je schválena pouze ve Francii. Jak je uvedeno v zápisu z jednání před přezkoumáním, které se konalo dne 27. července 2011 a týkalo se přístupu k harmonizaci dokumentů, souhlasila Agentura s návrhem držitele rozhodnutí o registraci používat znění souhrnu údajů o přípravku, které je společně ve většině členských států, a CDS přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral odůvodněného na základě přezkoumání starších studií a odkazů na literaturu.

V souladu s tímto postojem nezařadil držitel rozhodnutí o registraci indikaci aplastické anemie do harmonizovaných dokumentů přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral, jelikož tato indikace je schválena pouze v jednom z 27 členských států a není uvedena v CDS ani přípravku Sandimmun, ani přípravku Sandimmun Neoral. Výbor CHMP s tímto návrhem souhlasí.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Tento bod obsahuje obecné části i samostatné podbody pro jednotlivé indikace. Níže je přezkoumán celý bod 4.2, podbod po podbodu.

Dávkování:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro dávkování toto znění: *„Rozmezí dávek uvedená pro perorální podání mají sloužit pouze jako vodítka. Denní dávka přípravku Sandimmun Neoral by měla být vždy podávána ve dvou rozdělených dávkách.“* Větu držitele rozhodnutí o registraci *„Rozmezí dávek uvedená pro perorální podání mají sloužit pouze jako vodítka.“* výbor CHMP schvaluje. Větu *„Denní dávka přípravku Sandimmun Neoral by měla být vždy podávána ve dvou rozdělených dávkách.“* však výbor CHMP schvaluje pouze částečně s tím, že slovo „vždy“ by se mělo vypustit (v některých případech může být nutné podávání třikrát denně).

Dále výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby v souhrnu údajů o přípravku uvedl, zda se přípravek Sandimmun / Sandimmun Neoral má podávat s jídlem nebo mimo jídlo, případně zda je jeho podání možné bez ohledu na jídlo. S ohledem na úzké terapeutické okno cyklosporinu výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby zvažil příjem cyklosporinu za účelem snížení variability u daného jedince. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že potrava má vliv na vstřebávání cyklosporinu z přípravku Sandimmun a v menší míře i z přípravku Sandimmun Neoral. Ve své odpovědi držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že absolutní změny lze považovat za malé, avšak s přihlédnutím k úzkému terapeutickému oknu cyklosporinu by ke snížení variability u daného jedince bylo standardizované užívání ve vztahu k příjmu potravy vhodné. Proto držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že znění reviduje tak, aby obsahovalo doporučení podávat přípravek Sandimmun Neoral podle pevného denního rozvrhu ve vztahu k jídlům takto: *„Denní dávku přípravku Sandimmun respektive Sandimmun Neoral je třeba ~~vždy~~ podávat ve dvou samostatných dávkách rovnoměrně rozdělených v průběhu dne, ~~užívaných ve stejnou denní dobu, například ráno a večer.~~ Doporučuje se přípravek Sandimmun Neoral podávat podle pevného rozvrhu s ohledem na denní dobu a na doby jídla.“* Toto znění bylo výborem CHMP odsouhlaseno.

Nakonec s ohledem na skutečnost, že cyklosporin je silná léčivá látka spojená s vážnými bezpečnostními obavami, byl výbor CHMP toho názoru, že by v bodě o dávkování mělo být jasně uvedeno, že Sandimmun / Sandimmun Neoral je přípravek, s nímž má zacházet pouze odborník v příslušném lékařském oboru; obecné znění bylo odsouhlaseno a příslušným způsobem do bodu 4.2 zařazeno.

Všeobecné sledování dávkování.

Výbor CHMP soudil, že chybí obecné upozornění na význam monitorování při usměrňování dávkování. Tento druh informace je v souladu se souhrny údajů o přípravku několika členských států.

Výbor CHMP se pozastavil nad tím, že držitel rozhodnutí o registraci navrhl různé přístupy k monitorování v případě pacientů s transplantací a bez transplantace, aniž by byly brány v úvahu výsledky krevních rozborů u netransplantačních indikací. V reakci na výzvu výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci informaci upravil tak, že ji doplnil upozorněním na možnosti sledování hladin látek v krvi u netransplantačních indikací, a dodatečně zdůraznil nutnost dodržovat protokol v případě transplantačních indikací. Tento přístup byl pro výbor CHMP přijatelný a příslušné konečné znění bodů 4.2 a 4.4. bylo odsouhlaseno.

Indikace při transplantacích:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro každý odstavec o transplantaci dvě různá znění:

- *Transplantace solidních orgánů*

Na základě nejrozšířenějšího znění schváleného v členských státech a poslední verze firemního základního datového listu (CDS) ze dne 13. února 2012 navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, které je již schválené ve 13 členských státech EU.

V původních studiích s přípravkem Sandimmun se počáteční dávky pohybovaly v rozmezí 14–18 mg/kg/den; ty byly následně sníženy na udržovací dávky v rozmezí 6–10 mg/kg/den. Podávání přípravku začalo 2–20 hodin před chirurgickým výkonem. Jelikož přípravek Sandimmun Neoral vykazoval v porovnání s přípravkem Sandimmun vyšší hodnoty C_{max} a AUC, byly výsledné individualizované dávky přípravku Sandimmun Neoral v porovnání s přípravkem Sandimmun v průměru nižší. Tato skutečnost tedy podporuje nižší dávky navrhované pro Sandimmun Neoral v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku. Jelikož však jsou studie uvedené v původní dokumentaci přípravku Sandimmun starého data, a proto je dávkování, které z nich vychází, v porovnání se současnými transplantačními režimy zastaralé, byl výbor CHMP toho názoru, že také dávkování by se mělo řídit sledovanými hladinami cyklosporinu v krvi. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s názorem výboru CHMP, a proto odpovídajícím způsobem dávkování v indikaci transplantace solidních orgánů upravil.

- *Transplantace kostní dřevě*

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl rozsáhlé informace, včetně dávek použitých v rámci klinických studií, jež sloužily jako podklad při schvalování přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral v indikacích transplantace kostní dřevě. Po přezkoumání tohoto souboru údajů výbor CHMP usoudil, že navrhované dávkování v indikaci transplantace kostní dřevě, jak bylo v 16 členských státech EU schváleno, je přijatelné.

Indikace mimo transplantace:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl nové obecné znění, v němž se jako obecné doporučení zavádí odstavec o jiných indikacích, než jsou transplantace. Výbor CHMP souhlasil s tím, že je vhodné zařadit obecné informace platné pro všechny tyto indikace. Usoudil však, že by tento odstavec měl být doplněn doporučením provádět další kontroly, například sledovat jaterní funkce, bilirubin, elektrolyty v séru a krevní tlak, a že je vhodnější používat rychlost glomerulární filtrace (stanovenou některou spolehlivou a reprodukovatelnou metodou) než hladinu kreatininu v séru. Dále byl výbor CHMP toho názoru, že vedle důkladnějšího sledování renální funkce je u těchto indikací také vhodné příležitostně kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi. Držitel rozhodnutí o registraci znění v tomto smyslu upravil tak, aby obsahovalo doporučení, jež výbor CHMP požaduje.

Nakonec držitel rozhodnutí o registraci doporučil, aby v indikacích mimo transplantace byl přípravek podáván perorálně, protože o intravenózním podávání neexistuje dostatek údajů a hrozí zde potenciální nebezpečí anafylaktických reakcí; s tím se výbor CHMP ztotožnil. Ovšem v případě dlouhodobější neschopnosti užívat cyklosporin perorálně by se mělo intravenózní užívání

cyklosporinu zvážít, s tím, že je třeba podávat přiměřenou i.v. dávku. Držitel rozhodnutí o registraci tedy navrhl a výbor CHMP schválil znění, které tuto záležitost řeší.

Po tomto úvodním odstavci o indikacích mimo transplantace navrhl držitel rozhodnutí o registraci dávkování pro jednotlivé indikace této skupiny (tj. pro endogenní uveitidu, nefrotický syndrom, revmatoidní artritidu, psoriázu a atopickou dermatitidu). Po posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci, odpovědi na seznam dotazů a seznam nevyřešených záležitostí a po projednání v rámci výboru se výbor CHMP shodl na příslušném harmonizovaném znění bodu 4.2 pro indikace mimo transplantace.

Převedení od přípravku Sandimmun na přípravek Sandimmun Neoral

Doporučení pro převedení od přípravku Sandimmun na přípravek Sandimmun Neoral navrhl držitel rozhodnutí o registraci ve znění, které je schválené v 9 zemích. Jelikož ne všechny země mají tento nebo podobný text ve svých národních dokumentech a v některých zemích je k dispozici pouze Sandimmun Neoral, doporučil držitel rozhodnutí o registraci navrhovaný text zkrátit. Výbor CHMP se s tímto přístupem ztotožnil a v tomto smyslu bylo následně dohodnuto revidované znění.

Převedení mezi různými formami perorálního cyklosporinu

Znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci je již schválené ve 24 zemích a v řadě dalších zemí mají informace velmi podobné. Držitel rozhodnutí o registraci usoudil, že informace zahrnuté v navrhovaném harmonizovaném dokumentu poskytují předepisujícímu lékaři dostatek informací k tomu, aby mohl léčbu pacienta optimalizovat. S ohledem na pochybnosti výboru CHMP však držitel rozhodnutí o registraci původně navrhovaný text revidoval a zestručnil; takto vzniklé konečné znění výbor CHMP odsouhlasil.

Zvláštní populace

Podobně jako v případě „indikací mimo transplantace“, navrhl držitel rozhodnutí o registraci dávkování pro jednotlivé zvláštní populace (tj. pacienty s poruchou ledvin, pacienty s poruchou jater, pediatrickou populaci, starší populaci). Po posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci, odpovědi na seznam dotazů a seznam nevyřešených záležitostí a po projednání v rámci výboru se výbor CHMP shodl na příslušném harmonizovaném znění bodu 4.2 pro zvláštní populace.

Způsob podání

Ke způsobu perorálního podání navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, které je schválené ve 12 zemích EU. Navržené znění bylo pro výbor CHMP přijatelné.

Body 4.3 až 4.9 – od „Kontraindikace“ po „Předávkování“

Přístup, který držitel rozhodnutí o registraci uplatnil, aby vytvořil návrh harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o body týkající bezpečnosti (body 4.3 až 4.9), spočíval v tom, že jako základ použil poslední znění svého Základního datového listu (CDS) přípravku Sandimmun Neoral ze dne 13. února 2012 (podložené přezkoumáním předložených starších studií a uvedených odkazů na literaturu) a konečný Základní bezpečnostní profil (CSP) z posledního postupu sdílení prací (WS) PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

Podle pokynů EU k uplatnění výsledku postupu sdílení prací PSUR WS předložilo 29 zemí EU ve čtyřměsíčním časovém rámci po vydání CSP úpravu, která by měla být zanesena do odsouhlaseného CSP. S ohledem na to, že harmonizovaný dokument byl ve společenství EU v únoru 2011 postupem sdílení prací PSUR 13 WS schválen, použil držitel rozhodnutí o registraci celý schválený CSP (tj. bez dalších změn). V listopadu 2011 bylo zahájeno plné přezkoumání firemních dokumentů (CDS přípravků Sandimmun i Sandimmun Neoral). Výsledkem tohoto plného přezkoumání byla finalizace obou CDS, které pak byly ke dni 13. února 2012 vydány. V této souvislosti provedl držitel rozhodnutí

o registraci důkladné porovnání informací ve schváleném CSP z února 2011 a bezpečnostních bodů nově vydaných CDS. Aby bylo zajištěno, že Základní bezpečnostní informace v aktualizovaných CDS jsou i nadále v souladu s informacemi ve schváleném CSP, navrhl držitel rozhodnutí o registraci, aby bezpečnostní informace nově začleněné do CDS byly začleněny i do odsouhlaseného CSP, tedy i do bodů týkajících se bezpečnosti v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku. Harmonizované znění bodu týkajícího se bezpečnosti v souhrnu údajů o přípravku, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, vycházelo tedy z odsouhlaseného CSP a bylo rozšířeno o některé doplněné informace z plného přezkoumání firemních CDS.

Výbor CHMP se s přístupem držitele rozhodnutí o registraci ztotožnil.

Body 4.3 – Kontraindikace

Jak je uvedeno výše, navrhl držitel rozhodnutí o registraci na základě znění použitého v CDS a CSP pro výše uvedený odstavec následující znění.

Cyklosporin je kontraindikován u některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statinů) kvůli jeho inhibičnímu potenciálu pro CYP3A4 a/nebo Pgp. Držitel rozhodnutí o registraci projednal u cyklosporinu nutnost kontraindikace statinů a dalších léčivých přípravků / bylinných přípravků.

Výbor CHMP se domnívá, že podávání přípravků s *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná) při léčbě mírných depresí nevyvažuje možné riziko akutní rejeckce orgánu, které třezalka vyvolává, a proto výbor CHMP požadoval příslušnou kontraindikaci zařadit. Co se však týče inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statinů), souhlasil výbor CHMP s tím, že striktní kontraindikace nemusí být odůvodněná, že by však příslušná informace v bodě 4.4 měla být více zdůrazněna.

Výbor CHMP dále soudil, že by se s cyklosporinem neměly kombinovat substráty pro CYP3A4 a/nebo P-gp (například dabigatran etexilát, bosentan, aliskiren), které při zvýšené koncentraci v plazmě vyvolávají vážné obavy ohledně bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že výše uvedené kontraindikace do souhrnu údajů o přípravku zařadí. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud jde o odstavce týkající se *lékařského dohledu, lymfomů a jiných malignit, starších pacientů, hyperkalemie, hypomagnezémie a hyperurikémie a zvláštních pomocných látek*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci jako harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku znění CSP. Výbor CHMP znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Pokud jde o podbody týkající se *infekcí, renální toxicity a hepatotoxicity, monitorování hladin cyklosporinu u nemocných po transplantaci, hypertenze, zvýšení krevních lipidů, živých atenuovaných vakcín a interakcí*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, která byla důkladně projednána a podle požadavků výboru CHMP upravena.

Podobně jako v případě bodu 4.2 byla výborem CHMP a držitelem rozhodnutí o registraci společně projednána a odsouhlasena znění všech podbodů pro jednotlivé indikace mimo transplantace.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů „*Potravinové interakce, Lékové interakce, Léky snižující hladinu cyklosporinu, Léky zvyšující hladinu cyklosporinu, Jiné lékové interakce, Doporučení, Pediatrická populace a Jiné lékové interakce*“.

Jako harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění CSP rozšířené o text o interakcích s bosentanem/ambrisentanem a antracyklinovými antibiotiky.

Výbor CHMP se zněním navrhovaným v tomto bodě držitelem rozhodnutí o registraci nesouhlasil. Výbor CHMP poskytl držiteli rozhodnutí o registraci podrobný návrh s jasnější strukturou a v tomto smyslu navrhl úpravy textu. Dále výbor CHMP na držiteli rozhodnutí o registraci požadoval, aby poskytl podrobnější informace, jež by pomohly při úpravách dávkování. Nakonec byl výbor CHMP toho názoru, že by bylo vhodné doplnit seznam látek vykazujících interakce na základě aktualizovaného přehledu. Nakonec byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby tento bod aktualizoval doplněním dalších informací o inhibičním účinku cyklosporinu i na jiné přenašeče než P-gp. V tomto smyslu držitel rozhodnutí o registraci požadované údaje a objasnění poskytl. Proto bylo dohodnuto harmonizované znění.

Bod 4.6 – Těhotenství a kojení

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění, se kterým výbor CHMP souhlasil až na jednu drobnou poznámku, kterou pak vzal držitel rozhodnutí o registraci v úvahu. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl harmonizovat souhrn údajů o přípravku podle dohodnutého CSP. Výbor CHMP znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů *Souhrnný bezpečnostní profil, Dávky / nežádoucí účinky, Infekce a infestace a Novotvary a Jiné nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.*

Pokud jde o podbod *Souhrnný bezpečnostní profil*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci zařadit celkový souhrn hlavních nežádoucích účinků, které byly v klinických studiích hlášeny nejčastěji. Výbor CHMP doplněk navržený držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Pokud jde o podbody *Dávky / nežádoucí účinky, Infekce a infestace a Novotvary a Jiné nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci sladit harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku s dohodnutým CSP. Výbor CHMP s tímto přístupem a příslušnými navrženými zněnímí držitele rozhodnutí o registraci souhlasil.

Pokud jde o znění podbodu *Souhrnná tabulka nežádoucích účinků*, provedl držitel rozhodnutí o registraci jeho úplnou revizi a změnil mnoho údajů o četnosti účinků, většinou s ohledem na skutečnost, že řada údajů byla získána až po *uvedení přípravku na trh* a pro odhad četnosti chyběl jmenovatel. Při revizi návrhu držitele rozhodnutí o registraci výbor CHMP s ohledem na pokyny pro souhrn údajů o přípravku usoudil, že kategorie „*není známo*“ by se měla používat jen ve výjimečných případech; proto byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby se – pokud není patřičně odůvodněné jiné zařazení – držel klasifikace podle CSP. Konkrétněji, pokud jde o četnosti nežádoucích účinků v klinických studiích, výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby uvedl důvody, proč použil jiné hodnoty četnosti než ty, které byly vypočítány, a aby v tomto smyslu provedl změny u některých nežádoucích účinků, jako jsou *hyperglykemie, bolesti hlavy, migréna, bolesti břicha a hyperplazie dásní*. Držitel rozhodnutí o registraci návrh upravit nežádoucí účinky tak, jak to výbor CHMP naznačil, přijal.

Byly provedeny i další změny, včetně několika navržených snížení klasifikací; výbor si vyžádal zdůvodnění, které držitel rozhodnutí o registraci následně poskytl. Dále držitel rozhodnutí o registraci na základě požadavku vysvětlil, proč nejsou do tabulky nežádoucích účinků zařazeny konjunktivitida, deprese a ztráta sluchu.

V tomto smyslu navrhl držitel rozhodnutí o registraci upravené znění, které výbor CHMP odsouhlasil.

Nakonec navrhl držitel rozhodnutí o registraci k tomuto bodu dva doplňky, a to ve formě dvou nových podbodů nazvaných *Akutní a chronická nefrotoxicita* a *Pediatrická populace*. Tyto odstavce nebyly v CSP obsaženy. Výbor CHMP se ztotožnil s názorem, že navrhovaný text je vhodný, a proto znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Znění, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, bylo v souladu s celkovou strategií navrhnout takové harmonizované znění, které vychází z nejběžnějšího schváleného dokumentu ve společenství EU. Proto výbor CHMP přístup držitele rozhodnutí o registraci odsouhlasil. Výbor však soudí, že údaje o používání u dětí s nefrotickým syndromem patří pod název *Pediatrická populace*. Držitel rozhodnutí o registraci se touto otázkou zabýval a bylo dohodnuto odpovídající znění.

Dále výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby poskytl jasné zdůvodnění, proč se v souhrnech údajů o přípravku Sandimmun (perorálním i injekčním) a o přípravku Sandimmun Neoral bod týkající se farmakodynamiky poněkud liší. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že tyto body opraví, a navrhl pro oba přípravky – Sandimmun i Sandimmun Neoral – znění, které bylo pro výbor CHMP přijatelné.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů „Absorpce, Distribuce, Biotransformace a Eliminace, Zvláštní populace a Pediatrická populace“ vycházející z harmonizovaného textu, který již byl ve 13 zemích EU schválen. Znění, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, bylo v souladu s celkovou strategií navrhnout takové harmonizované znění, které vychází z nejběžnějšího schváleného znění tohoto dokumentu ve společenství EU. Toto znění bylo výborem CHMP schváleno, až na určité požadavky na objasnění, které následně spolu s podpůrnými údaji držitel rozhodnutí o registraci poskytl.

Držitel rozhodnutí o registraci věnoval celý podbod porovnání přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral. To bylo podpořeno, protože ve státech, ve kterých se používají obě lékové formy, je to důležité.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění, které bylo schválené v 18 až 24 členských státech, v závislosti na jednotlivých podbodech. Přestože byl již navrhovaný text ve většině zemí EU schválený, byl výbor CHMP toho názoru, že jsou zapotřebí určité strukturální úpravy. Dále, jelikož cyklosporin je z neklinického hlediska dobře známá sloučenina, vyzval výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby vyřadil odstavec týkající se údajů o klinické bezpečnosti při rozvoji zhoubných novotvarů.

Držitel rozhodnutí o registraci se tímto problémem zabýval a navrhl pro tento bod konečné znění, které výbor CHMP odsouhlasil.

Bod 6.3 – Doba použitelnosti

Výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby vysvětlil rozpor u doby použitelnosti; nebylo mu totiž jasné, proč jsou tyto doby rozdílné. Držitel rozhodnutí o registraci vysvětlil, že doby použitelnosti nejsou harmonizované, a navrhl uplatnit nejbezpečnější přístup, tedy u přípravku Sandimmun (stanovit dobu použitelnosti na 36 měsíců) a u přípravku Sandimmun Neoral použít naposledy zkrácenou dobu použitelnosti, která je v zemích EU schválená postupem pro změny. Výbor CHMP se s návrhem držitele rozhodnutí o registraci ztotožnil.

Bod 6.4 – Zvláštní opatření pro uchovávání

Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že podmínky pro uchovávání v souhrnech údajů o přípravku Sandimmun Neoral měkké želatinové tobolky a perorální roztoky jsou již sladěny s požadavky stanovenými v Pokynech k prohlášení o podmínkách pro uchovávání (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 ze dne 19. listopadu 2007).

Doporučení

Závěrem, na základě posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci a odpovědi na seznam otázek a seznam nedořešených záležitostí a po následném projednání výbor CHMP odsouhlasil a přijal harmonizovaný soubor dokumentů s informacemi o přípravku pro různé formy přípravku Sandimmun Neoral a přípravků souvisejících názvů.

Na základě výše uvedeného považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik u přípravku Sandimmun Neoral za příznivý s tím, že harmonizované informace o přípravku lze schválit.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci byly přezkoumány na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Sandimmun a přípravků souvisejících názvů. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III (viz příloha I).