

Παράρτημα II

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Sandimmun Neoral και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα I)

Το Sandimmun Neoral είναι σκεύασμα μικρογαλακτώματος με κυκλοσπορίνη. Η κυκλοσπορίνη είναι ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος, καθώς και στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή. Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται επίσης σε διάφορες παθήσεις γνωστής ή εικαζόμενης αυτοάνοσης προέλευσης (ενδογενής ραγοειδίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα).

Σε σύγκριση με το Sandimmun (σκεύασμα κυκλοσπορίνης με βάση έλαιο), το Sandimmun Neoral (σκεύασμα μικρογαλακτώματος) παρέχει βελτιωμένη γραμμικότητα της δόσης σε ό,τι αφορά την έκθεση στην κυκλοσπορίνη, πιο συνεκτική εικόνα απορρόφησης και μικρότερη επιρροή στην ταυτόχρονη λήψη τροφής και τον ημερήσιο ρυθμό. Γενικά, οι συγκεκριμένες ιδιότητες σημαίνουν μικρότερη μεταβλητότητα σε κάθε ασθενή στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης και μεγαλύτερο συσχετισμό μεταξύ των κατώτατων συγκεντρώσεων και της συνολικής έκθεσης. Τα εν λόγω πρόσθετα πλεονεκτήματα του Sandimmun Neoral επιτρέπουν τη χορήγησή του ανεξάρτητα από τα γεύματα. Επιπλέον, με το δοσολογικό σχήμα συντήρησης η έκθεση στην κυκλοσπορίνη με το Sandimmun Neoral είναι πιο ομοιόμορφη κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και από ημέρα σε ημέρα.

Το Sandimmun Neoral καταχωρίστηκε αρχικά στη Γερμανία τον Φεβρουάριο του 1993 και διατίθεται στην ΕΕ υπό μορφή μαλακών καψακίων ζελατίνης 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg και πόσιμου διαλύματος 100 mg/ml. Η καταχώριση του Sandimmun Neoral βασίστηκε στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν με το σκεύασμα με βάση έλαιο (Sandimmun), το οποίο καταχωρίστηκε αρχικά στην Ελβετία τον Δεκέμβριο του 1982. Προς στήριξη της καταχώρισης του Sandimmun Neoral διενεργήθηκαν πρόσθετες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες, καθώς και μη κλινικές δοκιμές.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), το Sandimmun και το Sandimmun Neoral καταχωρίστηκαν μέσω εθνικών διαδικασιών. Το Sandimmun Neoral διατίθεται ως Sandimmun Neoral μαλακά καψάκια ζελατίνης (10 mg, 25 mg, 50 mg και 100 mg) και Sandimmun Neoral πόσιμο διάλυμα 100 mg/ml. Το Sandimmun διατίθεται ως Sandimmun μαλακά καψάκια ζελατίνης (25 mg, 50 mg και 100 mg), Sandimmun πόσιμο διάλυμα 100 mg/ml και Sandimmun πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 50 mg/ml. Δεν έχουν καταχωριστεί όλες οι περιεκτικότητες ούτε όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές σε κάθε χώρα. Επιπλέον, δεν είναι εγκεκριμένες όλες οι ενδείξεις σε κάθε χώρα.

Τον Οκτώβριο του 2010, το Sandimmun Neoral συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περιλήψης των χαρακτηριστικών τους, βάσει αιτήματος της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Sandimmun Neoral (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη γραμματεία της CHMP/του EMA την επίσημη διαδικασία παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για το Sandimmun Neoral σε ολόκληρη την ΕΕ/τον ΕΟΧ.

- **Κλινικές πτυχές**

Για την εναρμόνιση της ΠΧΠ, ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε τη διατύπωση που είναι κοινή στις εθνικές ΠΧΠ των περισσότερων κρατών μελών και στο βασικό δελτίο δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ για το Sandimmun Neoral (με ημερομηνία 13 Φεβρουαρίου 2012), καθώς και τις υποβληθείσες παλαιότερες μελέτες και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

(ΕΠΠΑ) 13 (ΕΕ/Η/PSUR/0007/001) και η δημόσια έκθεση αξιολόγησης της παιδιατρικής διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Ορισμένοι από τους τομείς των πληροφοριών του προϊόντος στους οποίους παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης είναι οι ακόλουθοι:

Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις μεταμόσχευσης

- *Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων:*

Σύμφωνα με την προαναφερθείσα συνολική στρατηγική, ο ΚΑΚ πρότεινε τη διατύπωση της ήδη εγκεκριμένης ένδειξης ως έχει στις ετικέτες 21 χωρών της ΕΕ.

Η CHMP αμφισβήτησε την αιτιολόγηση του ΚΑΚ σε ό,τι αφορά τον κατάλογο μεταμοσχεύσεων συγκεκριμένων οργάνων που περιλαμβάνονται στην ένδειξη. Ο ΚΑΚ συμφώνησε με τη CHMP ότι στην παράγραφο 4.1 δεν πρέπει να αναφέρονται μεταμοσχεύσεις συγκεκριμένων οργάνων αλλά μόνον οι περιπτώσεις για τις οποίες η χρήση του φαρμάκου δεν κρίνεται κατάλληλη. Η διατύπωση αναθεωρήθηκε ανάλογα.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της απόρριψης, οι βασικές ανησυχίες που εκφράζονται από τη CHMP αφορούν τη μετάβαση από τη θεραπεία με τακρόλιμους στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη για την αντιμετώπιση της χυμικής απόρριψης, καθώς και τις περιπτώσεις χρόνιας βλάβης αλλομοσχεύματος, οι οποίες συγκαταλέγονται στις περιπτώσεις χρόνιας απόρριψης. Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να συγκεντρώσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τη μετάβαση σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη, στις περιπτώσεις απόρριψης, με οποιονδήποτε άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα και όχι μόνο με το τακρόλιμους. Ο ΚΑΚ διευθέτησε τη συγκεκριμένη ανησυχία. Με βάση τα υποβληθέντα δεδομένα η CHMP συμφώνησε με τον ΚΑΚ ότι, σε περίπτωση απόρριψης, η συνήθης πρακτική είναι η μετάβαση σε θεραπεία με άλλον παράγοντα. Τέλος, συζητήθηκε επίσης η συμπερίληψη του όρου «κυτταρική» απόρριψη, καθώς η διάγνωση των επεισοδίων χυμικής απόρριψης είναι αμφιλεγόμενη. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης των αποκλειστών της καλσινευρίνης (CNI), η χρήση του Sandimmun Neoral για τη θεραπεία της απόρριψης είναι καταλληλότερη για την κυτταρική παρά για τη χυμική απόρριψη. Ο ΚΑΚ συμφωνεί με τη γνώμη της CHMP. Η προτεινόμενη διατύπωση αναθεωρήθηκε ανάλογα.

- *Μεταμόσχευση του μυελού των οστών*

Όλα τα κράτη μέλη, εκτός από τη Νορβηγία, έχουν εγκρίνει την ένδειξη μεταμόσχευσης του μυελού των οστών και της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή.

Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης έχει καταδειχθεί σε λήπτες μυελού των οστών μέσω οκτώ μελετών που διενεργήθηκαν στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες, με συνολικά 227 ασθενείς. Διενεργήθηκαν επτά δοκιμές για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή και μία δοκιμή για τη θεραπεία της οξείας μορφής της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή. Ο ΚΑΚ διατύπωσε τη γνώμη ότι η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης στη μεταμόσχευση του μυελού των οστών και στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή τεκμηριώνεται επαρκώς από τα δεδομένα της αρχικής αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τις δημοσιευμένες κλινικές μελέτες και την εκτεταμένη κλινική χρήση.

Παρόλα αυτά, η CHMP αμφισβήτησε τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κυκλοσπορίνης στην «πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών»: η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να υποβάλει δεδομένα για την επιβεβαίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου της κυκλοσπορίνης σε ό,τι αφορά τη συχνότητα αστοχίας εμφύτευσης αρχέγονων κυττάρων/μοσχεύματος, πέραν της σχέσης οφέλους-κινδύνου της προκαταρκτικής αγωγής. Στην απάντησή του ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι τα δεδομένα από τις εν λόγω μελέτες, καθώς και η εκτεταμένη κλινική εμπειρία, υποστηρίζουν την ένδειξη «Πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος» για την κυκλοσπορίνη. Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ. Επιπλέον, η CHMP ζήτησε τη διευκρίνιση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της κυκλοσπορίνης για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος μετά από μη μυελοαφανιστική μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Η CHMP εξέτασε την πρόταση του ΚΑΚ και έκρινε ότι η διευκρίνιση «μυελοαφανιστική» έναντι «μη μυελοαφανιστική» μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων είναι περιττή στην ένδειξη της κυκλοσπορίνης.

Τέλος, η CHMP ζήτησε επίσης από τον ΚΑΚ να διευκρινίσει το εάν η επικεφαλίδα «μεταμόσχευση του μυελού των οστών» πρέπει να επικαιροποιηθεί σε «αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων», ήτοι ανεξάρτητη από την προέλευση (εκτός του μη ξενιστή) των αρχέγονων κυττάρων και των βλαστών. Ο ΚΑΚ διευθέτησε τις ανησυχίες της CHMP. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η κλινική εμπειρία υποστηρίζει τις προτεινόμενες προσθήκες στην ένδειξη. Η διατύπωση προσαρμόστηκε ανάλογα.

Ενδείξεις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση

- *Ενδογενής ραγοειδίτιδα*

Η προτεινόμενη από τον ΚΑΚ διατύπωση της ένδειξης για τη ραγοειδίτιδα και τη ραγοειδίτιδα Behçet είναι εγκεκριμένη σε 14 χώρες στην ΕΕ.

Εξετάστηκαν οι αρχικοί φάκελοι του Sandimmun από μείζονες αγορές όπως η Γαλλία, οι Ηνωμένες Πολιτείες και το Ηνωμένο Βασίλειο, στους οποίους περιέχονται κλινικά αποτελέσματα από 15 γενικές μελέτες. Βάση για την εξέταση αποτέλεσε ο φάκελος του Sandimmun, καθώς ο φάκελος στήριξης της έγκρισης του νέου σκευάσματος κυκλοσπορίνης (Sandimmun Neoral) στηρίχθηκε στη φαρμακοκινητική αξιολόγηση η οποία έδειξε την ισοδυναμία μεταξύ των 2 μορφών κυκλοσπορίνης (σκεύασμα με βάση έλαιο έναντι σκευάσματος μικρογαλακτώματος). Επίσης, ελέγχθηκαν και εξετάστηκαν οι μελέτες που παρουσιάστηκαν κατά την ανανέωση των αδειών κυκλοφορίας στην ΕΕ.

Κατά την υποβολή της αίτησης για το σκεύασμα κυκλοσπορίνης με βάση έλαιο (Sandimmun) το 1987, υπήρχε μια εκτενής περίληψη κλινικών δεδομένων σχετικά με την ενδογενή ραγοειδίτιδα (Nussenblatt 1987). Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της σοβαρής, απειλητικής για την όραση ενδιάμεσης ή οπίσθιας ραγοειδίτιδας διενεργήθηκαν δύο τύποι μελετών, ανοικτές και ελεγχόμενες τυφλές μελέτες.

Η CHMP επεσήμανε ότι όλες οι αναφορές επιβεβαιώνουν το όφελος που αποκόμισε η πλειονότητα των ασθενών από τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Παρότι ορισμένοι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως νεφροτοξικότητα, υπέρταση και μεταβολικές διαταραχές, η CHMP επεσήμανε ότι οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ευρέως γνωστές και αντιμετωπίσιμες με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Με βάση τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και άλλα δημοσιευμένα δεδομένα, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της κυκλοσπορίνης για τη θεραπεία της ενδογενούς ανθεκτικής ραγοειδίτιδας, περιλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας Behçet, είναι θετική.

Επίσης, η CHMP ήγειρε ερωτήματα σχετικά με τον κίνδυνο επιδείνωσης των νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου Behçet με την κυκλοσπορίνη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία και τα υποστηρικτικά δεδομένα, ο ΚΑΚ διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν υποστηρίζουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου στη συγκεκριμένη ένδειξη, ενώ παράλληλα εισηγήθηκε τη χρήση της κυκλοσπορίνης ως συστημικής θεραπείας τόσο για τη μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα όσο και για τις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου Bct σε ασθενείς χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις. Η διατύπωση προσαρμόστηκε ανάλογα.

- *Νεφρωσικό σύνδρομο*

Η προτεινόμενη από τον ΚΑΚ διατύπωση της ένδειξης για το νεφρωσικό σύνδρομο είναι εγκεκριμένη σε 16 χώρες της ΕΕ.

Η αποτελεσματικότητα του Sandimmun (σκεύασμα κυκλοσπορίνης με βάση έλαιο) καταδείχθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και σε 5 μη ελεγχόμενες μελέτες. Τα κλινικά αποτελέσματα των εν λόγω 9 κλινικών μελετών αναλύθηκαν με τη συγκέντρωση των δεδομένων από όλες τις μελέτες (ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες). Πέρα από αυτές τις 9 μελέτες, 2 διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο πολυκεντρικές μελέτες και 1 πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης της κυκλοσπορίνης με κυκλοφωσφαμίδη σε ανθεκτικούς στα στεροειδή ασθενείς έπρεπε να διακοπούν πρόωρα λόγω έλλειψης κατάλληλων και πρόθυμων ασθενών να λάβουν εικονικό φάρμακο ή κυτταροστατικό παράγοντα.

Επίσης, υποβλήθηκαν παιδιατρικά δεδομένα από ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες. Κατά τη στιγμή της υποβολής, οι ασθενείς ηλικίας έως και 17 ετών ταξινομήθηκαν στην κατηγορία «παιδιά».

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα του Sandimmun (σκεύασμα κυκλοσπορίνης με βάση έλαιο) αποδείχθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και σε 5 μη ελεγχόμενες μελέτες, καθώς και σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τα οφέλη του Sandimmun Neoral σε διάφορες μορφές του νεφρωσικού συνδρόμου σε παιδιά και ενήλικες.

Ωστόσο, η CHMP εξέφρασε τις ανησυχίες της σχετικά με το γεγονός ότι η παρούσα ένδειξη ήταν πολύ ευρεία, καθώς η χρήση στη δευτερογενή σπειραματονεφρίτιδα είναι αμφιλεγόμενη. Ως εκ τούτου, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για όλες τις παθήσεις των νεφρών, εκτός από την πρωτογενή σπειραματονεφρίτιδα ελαχίστων αλλοιώσεων, την πρωτογενή εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ή την πρωτογενή μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ένδειξη πρέπει να περιοριστεί σε περιστατικά πρωτογενούς σπειραματονεφρίτιδας, όπως προσδιορίζεται ανωτέρω. Ο ΚΑΚ συμφώνησε με την άποψη της CHMP και η διατύπωση προσαρμόστηκε ανάλογα.

- *Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)*

Η προτεινόμενη από τον ΚΑΚ διατύπωση της ένδειξης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι εγκεκριμένη σε 13 χώρες της ΕΕ.

Η συλλογιστική του ΚΑΚ για την προτεινόμενη ένδειξη βασίστηκε στα ακόλουθα δεδομένα: στην αρχική βασική μελέτη για την ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα χρησιμοποιήθηκε δόση των 10 mg/kg/ημέρα, ήτοι η μισή δόση από αυτήν που χρησιμοποιούνταν στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων εκείνο το χρονικό διάστημα. Το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίστηκε από τη νεφρική δυσλειτουργία και την υπέρταση. Ακολούθως, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν χαμηλότερες δόσεις έδειξαν καλύτερη σχέση οφέλους-κινδύνου. Στις ευρωπαϊκές ελεγχόμενες διπλές τυφλές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε δόση των 5 mg/kg/ημέρα, η οποία επέτρεψε την καθοδική τιτλοποίηση για τον προσδιορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης. Η νεφρική δυσλειτουργία πάνω από την τιμή κατωφλίου, οριζόμενη ως αύξηση της κρεατινίνης κατά 30-50% πάνω από την αρχική τιμή, ήταν ήσσονος σημασίας πρόβλημα στην περίπτωση έναρξης με δόση 2,5 mg/kg/ημέρα. Οι ομάδες ελέγχου (μάρτυρες) έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο, είτε αζαθειοπρίνη ή Δ-πενικιλλαμίνη. Τα εν λόγω δεδομένα, σε συνδυασμό με την εμπειρία από τη χρήση της κυκλοσπορίνης σε άλλες μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση παθήσεις, βοήθησαν στον σχεδιασμό των τεσσάρων βασικών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο διπλών τυφλών δοκιμών με Sandimmun σε ασθενείς με σοβαρή ΡΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά.

Ο ΚΑΚ παρουσίασε τα αποτελέσματα της κλινικής αποτελεσματικότητας των μελετών στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά και έπειτα των μελετών στην Ευρώπη.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια θεραπευτική ένδειξη εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες της ΕΕ. Η κυκλοσπορίνη έχει μελετηθεί ευρέως σε αρκετές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική ή κατάλληλη, σε πολλές δε δημοσιευμένες μελέτες η χρήση της κυκλοσπορίνης αναφέρεται για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη χρήση της κυκλοσπορίνης στην ακόλουθη ένδειξη: «*Θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας*».

- *Ψωρίαση*

Η ψωρίαση είναι μια θεραπευτική ένδειξη εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες της ΕΕ. Με βάση την εκτενή περίληψη των κλινικών δεδομένων για την ψωρίαση και των παραπομπών που υπέβαλε ο ΚΑΚ, η CHMP κρίνει αποδεκτή την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και, ως εκ τούτου, συμφωνεί με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

- *Ατοπική δερματίτιδα*

Ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη διατύπωση για τη συγκεκριμένη ένδειξη: «*Το Sandimmun ενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, σε περιπτώσεις όπου απαιτείται συστηματική θεραπεία*». Η

προτεινόμενη από τον ΚΑΚ διατύπωση της ένδειξης για την ατοπική δερματίτιδα είναι εγκεκριμένη σε 15 χώρες στην ΕΕ.

Η κυκλοσπορίνη έχει μελετηθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές για την ατοπική δερματίτιδα, παρότι οι μελέτες θεωρούνται μικρές σε σχέση με τα σύγχρονα πρότυπα. Ήδη σε 15 χώρες στην ΕΕ έχει υιοθετηθεί η προτεινόμενη ετικέτα, ενώ σε αυτές που δεν έχει υιοθετηθεί, οι αποκλίσεις θεωρούνται ήσσονος σημασίας. Συνεπώς, σύμφωνα με την περίληψη των κλινικών δεδομένων για την ατοπική δερματίτιδα και τις παραπομπές που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, η CHMP κρίνει αποδεκτή την τεκμηρίωση που υπέβαλε ο ΚΑΚ και, ως εκ τούτου, συμφωνεί με την προαναφερθείσα διατύπωση.

- *Απλαστική αναιμία*

Η ένδειξη για την απλαστική αναιμία είναι εγκεκριμένη μόνο στην Γαλλία. Όπως καταγράφηκε στα πρακτικά της συνεδρίασης της 27ης Ιουλίου 2011 που προηγήθηκε της διαδικασίας παραπομπής, σε ό,τι αφορά την προσέγγιση εναρμόνισης των ετικετών, ο Οργανισμός συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ να χρησιμοποιηθεί η διατύπωση της ΠΧΠ που είναι κοινή στην πλειονότητα των κρατών μελών, στο βασικό δελτίο δεδομένων του Sandimmun και του Sandimmun Neoral, όπως τεκμηριώνεται από την εξέταση των παλαιότερων μελετών και των βιβλιογραφικών παραπομπών.

Με βάση αυτή τη συμφωνία, ο ΚΑΚ δεν περιέλαβε την ένδειξη της απλαστικής αναιμίας στην εναρμονισμένη ετικέτα του Sandimmun και του Sandimmun Neoral, καθώς η συγκεκριμένη ένδειξη είναι εγκεκριμένη μόνο σε ένα από τα 27 κράτη μέλη και δεν περιλαμβάνεται στο βασικό δελτίο δεδομένων του Sandimmun και του Sandimmun Neoral. Η CHMP ενέκρινε τη συγκεκριμένη πρόταση.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συγκεκριμένη παράγραφος περιέχει γενικά τμήματα και ξεχωριστές υποπαραγράφους για κάθε ένδειξη. Στη συνέχεια, εξετάζεται ολόκληρη η παράγραφος 4.2, με κάθε υποπαραγράφο ξεχωριστά.

Δοσολογία

Ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη διατύπωση για τη δοσολογία: «*Το εύρος των δόσεων για χορήγηση από το στόμα χρησιμεύει μόνο ως καθοδήγηση. Οι ημερήσιες δόσεις του Neoral πρέπει να χορηγούνται πάντα σε δύο ισόποσες δόσεις*». Η δήλωση του ΚΑΚ «Το εύρος των δόσεων για χορήγηση από το στόμα χρησιμεύει μόνο ως καθοδήγηση» εγκρίνεται από τη CHMP. Η δήλωση όμως «Οι ημερήσιες δόσεις του Neoral πρέπει να χορηγούνται πάντα σε δύο ισόποσες δόσεις» εγκρίθηκε εν μέρει από τη CHMP, καθώς ο όρος «πάντα» πρέπει να παραληφθεί (διότι σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να απαιτείται χορήγηση δόσης τρεις φορές την ημέρα).

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να προσδιορίσει στην ΠΧΠ εάν το Sandimmun/Sandimmun Neoral πρέπει να χορηγείται με ή χωρίς τροφή ή εάν η χορήγηση του μπορεί να πραγματοποιείται ανεξαρτήτως της συντρέχουσας λήψης τροφής. Λαμβάνοντας υπόψη το στενό θεραπευτικό εύρος της κυκλοσπορίνης, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να εξετάσει τον τρόπο λήψης της κυκλοσπορίνης προκειμένου να μειώσει τη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων. Ο ΚΑΚ αναγνώρισε ότι η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της κυκλοσπορίνης τόσο για το σκεύασμα Sandimmun όσο και, σε μικρότερο βαθμό, για το σκεύασμα Sandimmun Neoral. Όπως ανέφερε ο ΚΑΚ στην απάντησή του, οι απόλυτες αλλαγές μπορεί να θεωρούνται μικρές, αλλά λαμβανομένου υπόψη του στενού θεραπευτικού εύρους της κυκλοσπορίνης, για τη μείωση της μεταβλητότητας μεταξύ υποκειμένων είναι προτιμότερη η λήψη της με τυποποιημένο τρόπο σε ό,τι αφορά την τροφή. Συνεπώς, ο ΚΑΚ συμφώνησε να αναθεωρήσει τη διατύπωση, εισηγούμενος ότι το Sandimmun Neoral πρέπει να λαμβάνεται με συνέπεια σε ό,τι αφορά την ώρα της ημέρας και τα γεύματα, ως ακολούθως: «*Οι ημερήσιες δόσεις του Sandimmun/Sandimmun Neoral πρέπει πάντα να λαμβάνονται σε δύο διαιρεμένες και όμοια κατανομημένες δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, την ίδια ώρα της ημέρας, π.χ. το πρωί και το βράδυ. Συνιστάται το Sandimmun Neoral να χορηγείται με συνεπή τρόπο σε ό,τι αφορά την ώρα της ημέρας και τα γεύματα*». Η διατύπωση αυτή εγκρίθηκε από τη CHMP. Τέλος, δεδομένου ότι η κυκλοσπορίνη είναι ισχυρή δραστική ουσία που σχετίζεται με σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι στην παράγραφο της δοσολογίας πρέπει να δηλώνεται ρητά ότι το Sandimmun/Sandimmun Neoral είναι φάρμακο που πρέπει να χορηγείται από

εξειδικευμένο προσωπικό των αντίστοιχων θεραπευτικών τομέων. Η γενική διατύπωση συμφωνήθηκε και συμπεριλήφθηκε στην παράγραφο 4.2.

Γενική παρακολούθηση της δοσολογίας

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπήρχε ένα γενικό μήνυμα σχετικά με τη σημασία της παρακολούθησης για τη διαμόρφωση της δοσολογίας. Τέτοιου είδους πληροφορίες συνάδουν με τις ΠΧΠ αρκετών κρατών μελών.

Η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της για το ότι ο ΚΑΚ πρότεινε διαφορετικές προσεγγίσεις σε ό,τι αφορά την παρακολούθηση των πληθυσμών μεταμόσχευσης και των πληθυσμών μη μεταμόσχευσης, αγνοώντας τις μετρήσεις των επιπέδων στο αίμα για τις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ενδείξεις. Σε απάντηση του αιτήματος της CHMP, ο ΚΑΚ τροποποίησε τις πληροφορίες προσθέτοντας αναφορές που εφιστούν την προσοχή στις επιλογές παρακολούθησης των επιπέδων στο αίμα για τις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ενδείξεις, τονίζοντας περαιτέρω τα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται στην πράξη για τις ενδείξεις μεταμόσχευσης. Η συγκεκριμένη προσέγγιση κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP και η τελική διατύπωση στις παραγράφους 4.2 και 4.4 προσαρμόστηκε ανάλογα.

Ενδείξεις μεταμόσχευσης:

Ο ΚΑΚ πρότεινε δύο διαφορετικές διατυπώσεις για κάθε μία παράγραφο σχετικά με τη μεταμόσχευση:

- *Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων:*

Με βάση την πλέον συνήθη εγκεκριμένη διατύπωση στα κράτη μέλη της ΕΕ και την πρόσφατη έκδοση του εταιρικού βασικού δελτίου δεδομένων (CDS) με ημερομηνία 13 Φεβρουαρίου 2012, ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση η οποία είναι ήδη εγκεκριμένη σε 13 κράτη μέλη της ΕΕ.

Στις αρχικές μελέτες του Sandimmun χρησιμοποιήθηκαν αρχικές δόσεις που κυμαίνονταν από 14-18 mg/kg/ημέρα, οι οποίες στη συνέχεια μειώθηκαν στη δόση συντήρησης που κυμαινόνταν από 6-10 mg/kg/ημέρα. Η χορήγηση ξεκίνησε 2-20 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τις υψηλότερες τιμές C_{max} και AUC που παρατηρήθηκαν με το Sandimmun Neoral σε σύγκριση με το Sandimmun, οι εξατομικευμένες δόσεις που προέκυψαν για το Sandimmun Neoral ήταν κατά μέσο όρο μικρότερες σε σύγκριση με το Sandimmun. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει κατά συνέπεια τις μικρότερες δόσεις που προτάθηκαν για το Sandimmun Neoral στην προτεινόμενη ΠΧΠ. Ωστόσο, καθώς οι μελέτες στον αρχικό φάκελο του Sandimmun είναι παλιές και η δοσολογία που βασίζεται στα εν λόγω δεδομένα θεωρείται συνεπώς παρωχημένη σε σύγκριση με τα διάφορα δοσολογικά σχήματα μεταμόσχευσης που χρησιμοποιούνται σήμερα, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η δοσολογία πρέπει πάντα να διαμορφώνεται μέσω της παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Ο ΚΑΚ συμφώνησε με την άποψη της CHMP και αναθεώρησε ανάλογα τη διατύπωση για τη δοσολογία στην ένδειξη μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων.

- *Μεταμόσχευση μυελού των οστών*

Ο ΚΑΚ υπέβαλε αναλυτικές πληροφορίες, περιλαμβανομένων των δοσολογιών που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες προς στήριξη της έγκρισης του Sandimmun και του Sandimmun Neoral για την ένδειξη της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών. Μετά την αναθεώρηση των δεδομένων, η προτεινόμενη δοσολογία για την ένδειξη της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών, όπως αυτή εγκρίθηκε σε 16 κράτη μέλη της ΕΕ, έγινε δεκτή από τη CHMP.

Ενδείξεις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση:

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια νέα γενική διατύπωση ως εισαγωγή στην παράγραφο των μη σχετιζόμενων με μεταμόσχευση ενδείξεων, εν είδει γενικής σύστασης. Η CHMP συμφώνησε για τη συμπερίληψη γενικών πληροφοριών σχετικά με όλες αυτές τις ενδείξεις. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να συμπληρωθεί με την προσθήκη συστάσεων για πρόσθετους ελέγχους που πρέπει να πραγματοποιούνται (π.χ. για την ηπατική λειτουργία, τη χολερυθρίνη, τους ηλεκτρολύτες ορού, την αρτηριακή πίεση), και ότι είναι προτιμότερη η χρήση ρυθμού σπειραματικής διήθησης προσδιορισμένου με

αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη μέθοδο παρά με τη μέτρηση της κρεατινίνης του ορού. Επιπλέον, πέραν της επισήμανσης της παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα στις συγκεκριμένες ενδείξεις είναι σημαντική. Ο ΚΑΚ πρότεινε μια ανάλογη διατύπωση για τη συμπερίληψη των συγκεκριμένων συστάσεων, όπως ζήτησε η CHMP.

Τέλος, σε ό,τι αφορά τις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ενδείξεις, ο ΚΑΚ λόγω της έλλειψης δεδομένων και του δυνητικού κινδύνου αναφυλακτικών αντιδράσεων με την ενδοφλέβια χορήγηση, εισηγήθηκε τη χορήγηση από το στόμα, γεγονός στο οποίο συμφώνησε και η CHMP. Ωστόσο, σε περίπτωση παρατεταμένης αδυναμίας χρήσης της κυκλοσπορίνης σε πόσιμη μορφή, πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα χρήσης της κυκλοσπορίνης σε ενδοφλέβια μορφή, υπό την προϋπόθεση ότι η χορήγηση της κατάλληλης ενδοφλέβιας δόσης γίνεται με προσοχή. Συνεπώς, για τη διευθέτηση του εν λόγω ζητήματος, ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση με την οποία συμφώνησε και η CHMP.

Πέραν αυτής της εισαγωγικής παραγράφου για τις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ενδείξεις, ο ΚΑΚ πρότεινε συγκεκριμένη δοσολογία για κάθε μία από τις ενδείξεις αυτές (ήτοι ενδογενής ραγοειδίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα). Βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ, των απαντήσεών του στον κατάλογο ερωτημάτων και στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση της παραγράφου 4.2 για τις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ενδείξεις.

Μετάβαση από το Sandimmun στο Sandimmun Neoral

Για τις συστάσεις που αφορούν τη μετάβαση από το Sandimmun στο Sandimmun Neoral, ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση σύμφωνη με αυτήν που είναι εγκεκριμένη σε 9 χώρες. Καθώς το εν λόγω κείμενο δεν περιλαμβάνεται στις εθνικές ετικέτες όλων των χωρών, σε ορισμένες δε χώρες είναι διαθέσιμο μόνο το Sandimmun Neoral, ο ΚΑΚ εισηγήθηκε τη σύμπτυξη του προτεινόμενου κειμένου. Η CHMP συμφώνησε με τη συγκεκριμένη προσέγγιση και, ως εκ τούτου, ενέκρινε την αναθεωρημένη διατύπωση.

Εναλλαγή μεταξύ των πόσιμων σκευασμάτων κυκλοσπορίνης

Η διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ είναι ήδη εγκεκριμένη σε 24 χώρες, ενώ κάποιες άλλες χώρες έχουν παρεμφερείς πληροφορίες. Ο ΚΑΚ έκρινε ότι οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ετικέτα παρέχουν στους συνταγογράφους γιατρούς συναφείς πληροφορίες για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης του ασθενή. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των ανησυχιών της CHMP, ο ΚΑΚ αναθεώρησε και σύμπτυξε το αρχικό προτεινόμενο κείμενο, διαμορφώνοντας την τελική διατύπωση την οποία ενέκρινε η CHMP.

Ειδικοί πληθυσμοί

Όπως και στην παράγραφο «Ενδείξεις μη σχετιζόμενες με μεταμόσχευση», ο ΚΑΚ πρότεινε δοσολογία για κάθε ομάδα ειδικού πληθυσμού (ήτοι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, παιδιατρικός πληθυσμός, ηλικιωμένοι). Βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ, των απαντήσεών του στον κατάλογο ερωτημάτων και στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση της παραγράφου 4.2 για τους ειδικούς πληθυσμούς.

Τρόπος χορήγησης

Ο ΚΑΚ πρότεινε τη διατύπωση σχετικά με τον τρόπο χορήγησης από το στόμα η οποία είναι εγκεκριμένη σε 12 χώρες της ΕΕ. Η προτεινόμενη διατύπωση εγκρίθηκε από τη CHMP.

Παράγραφοι 4.3 έως 4.9 – από «Αντενδείξεις» έως την «Υπερδοσολογία»

Η προσέγγιση που ακολούθησε ο ΚΑΚ για την επίτευξη πρότασης εναρμονισμένης ΠΧΠ σε ό,τι αφορά τις παραγράφους της ΠΧΠ που σχετίζονται με την ασφάλεια (παράγραφοι 4.3 έως 4.9) ήταν να ληφθούν ως βάση τα πλέον επικαιροποιημένα βασικά δελτία δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ για το Sandimmun Neoral, με ημερομηνία 13 Φεβρουαρίου 2012 (όπως τεκμηριώθηκε με την επισκόπηση των υποβληθείσων

παλαιότερων μελετών και των βιβλιογραφικών παραπομπών) και η τελική βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της ΕΕ σχετικά με την υιοθέτηση των αποτελεσμάτων της διαδικασίας συνεργασίας για τις ΕΠΠΑ, οι 29 χώρες της ΕΕ υπέβαλαν, εντός 4 μηνών από τη δημοσίευση της CSP, τροποποίηση για την εφαρμογή της συμφωνηθείσας CSP. Δεδομένου ότι η εναρμονισμένη ετικέτα συμφωνήθηκε στην ευρωπαϊκή κοινότητα τον Φεβρουάριο του 2011 μέσω της διαδικασίας συνεργασίας για την ΕΠΠΑ 13, η πρόταση του ΚΑΚ ήταν να εφαρμοσθεί πλήρως η συμφωνηθείσα CSP (δηλαδή χωρίς περαιτέρω αλλαγές). Τον Νοέμβριο του 2011, ξεκίνησε πλήρης αναθεώρηση της εταιρικής ετικέτας (βασικά δελτία δεδομένων για αμφοτέρω τα προϊόντα Sandimmun και Sandimmun Neoral). Αποτέλεσμα της συγκεκριμένης πλήρους αναθεώρησης ήταν αμφοτέρω τα βασικά δελτία δεδομένων (CDS) να οριστικοποιηθούν και να δημοσιευθούν στις 13 Φεβρουαρίου 2012. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ΚΑΚ διενήργησε λεπτομερή σύγκριση των συμφωνηθεισών πληροφοριών των CDS του Φεβρουαρίου 2011 και των παραγράφων που σχετίζονται με την ασφάλεια στα νεοδημοσιευθέντα CDS. Για να διασφαλιστεί ότι οι βασικές πληροφορίες για την ασφάλεια στα επικαιροποιημένα CDS ευθυγραμμίζονται με τις πληροφορίες της συμφωνηθείσας CSP, ο ΚΑΚ πρότεινε οι καινούριες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια στα CDS να εξεταστούν στο πλαίσιο της συμφωνηθείσας CSP, όπως επίσης και οι εναρμονισμένες ενότητες των ευρωπαϊκών ΠΧΠ σχετικά με την ασφάλεια. Ως εκ τούτου, η εναρμονισμένη ετικέτα που προτάθηκε από τον ΚΑΚ για τις παραγράφους που αφορούν την ασφάλεια στην ΠΧΠ βασίστηκε στη συμφωνηθείσα CSP και ενισχύθηκε με ορισμένες καινούργιες πληροφορίες που προέκυψαν από την πλήρη αναθεώρηση των ετικετών του ΚΑΚ (βασικά δελτία δεδομένων).

Η CHMP συμφώνησε με την προσέγγιση του ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Όπως προαναφέρθηκε, με βάση τις διατυπώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στα βασικά δελτία δεδομένων και στις βασικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια, ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη διατύπωση για την ως άνω παράγραφο.

Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται για ορισμένους αποκλειστές της HMG CoA αναγωγάσης («στατίνες») λόγω της ανασταλτικής ικανότητας επί του CYP3A4 ή/και επί της p-γλυκοπρωτεΐνης που εμφανίζει η κυκλοσπορίνη. Ο ΚΑΚ συζήτησε την ανάγκη διατύπωσης αντένδειξης σε ό,τι αφορά τη χρήση στατινών με κυκλοσπορίνη καθώς και την ανάγκη περαιτέρω αντενδείξεων για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα/φυτικά προϊόντα.

Η CHMP έκρινε ότι η χρήση προϊόντων με υπερικό το διάτρητο (λειχηνόχορτο, St. John's wort) για την αντιμετώπιση της ήπιας κατάθλιψης δεν φαίνεται να αντισταθμίζει τον δυνητικό κίνδυνο οξείας απόρριψης οργάνου που προκαλείται από τη χρήση του εν λόγω φυτικού προϊόντος. Η CHMP ζήτησε την προσθήκη ανάλογης αντένδειξης. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά τους αποκλειστές της HMG CoA αναγωγάσης (στατίνες), η CHMP συμφώνησε ότι δεν δικαιολογείται μεν μια αυστηρή αντένδειξη, οι πληροφορίες όμως στην παράγραφο 4.4 πρέπει να ενισχυθούν.

Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι η κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να συνδυάζεται με υποστρώματα του CYP3A4 ή/και της p-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ. ετεζιλική δαβιγατράνη, βοσεντάνη, αλισκιρένη) για τα οποία τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να προσθέσει τις προαναφερθείσες αντενδείξεις και η διατύπωση προσαρμόστηκε ανάλογα.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ό,τι αφορά τις παραγράφους που σχετίζονται με Ιατρική επίβλεψη, Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες, Γηριατρική, Υπερκαλιαιμία, Υπομαγνησιαιμία και Υπερουριχαιμία, Ειδικά έκδοχα, ο ΚΑΚ πρότεινε ως εναρμονισμένο κείμενο για την ΠΧΠ τη διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP). Η CHMP συμφώνησε με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Σε ό,τι αφορά τις υποπαραγράφους Λοιμώξεις, Νεφρική Τοξικότητα και ηπατοτοξικότητα, Παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, Υπέρταση, Αυξημένα λιπίδια στο αίμα,

Εμβόλια με ζωντανό εξασθενημένο ιό και αλληλεπιδράσεις, ο ΚΑΚ πρότεινε διατυπώσεις, οι οποίες συζητήθηκαν εκτενώς και επανεξετάστηκαν μετά από αίτημα της CHMP.

Όπως και με την παράγραφο 4.2, οι διατυπώσεις για κάθε μία από τις υποπαραγράφους των διάφορων μη σχετιζόμενων με μεταμόσχευση ενδείξεων συζητήθηκαν και εγκρίθηκαν από τη CHMP και τον ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο ΚΑΚ πρότεινε διατυπώσεις για τις υποπαραγράφους «Αλληλεπιδράσεις με τροφές, Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα, Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, Άλλες συναφείς αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, Συστάσεις, Παιδιατρικός πληθυσμός και Άλλες συναφείς αλληλεπιδράσεις φαρμάκων».

Ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση του κειμένου της ΠΧΠ σύμφωνα με τη διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) σε όλες τις παραγράφους, εκτός από το πρόσθετο κείμενο που αφορά τις αλληλεπιδράσεις με βοσεντάνη/αμπρισεντάνη και τα αντιβιοτικά ανθρακυκλίνης.

Η CHMP δεν συμφώνησε με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη παράγραφο. Η CHMP υπέβαλε λεπτομερείς προτάσεις στον ΚΑΚ σχετικά με μια πιο σαφή δομή του κειμένου και πρότεινε τις ανάλογες αναθεωρήσεις του κειμένου. Η CHMP ζήτησε επίσης από τον ΚΑΚ να υποβάλει πιο λεπτομερείς πληροφορίες οι οποίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην προσαρμογή της δόσης. Τέλος, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, σύμφωνα με μια επικαιροποιημένη έρευνα, οι νέες προσθήκες στον κατάλογο των αλληλεπιδρώντων ουσιών είναι σημαντικές. Τέλος, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να επικαιροποιήσει τη συγκεκριμένη παράγραφο με περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ανασταλτική δράση της κυκλοσπορίνης σε άλλους μεταφορείς πέραν της p-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ΚΑΚ υπέβαλε τα δεδομένα που ζητήθηκαν, προέβη στις αντίστοιχες διευκρινίσεις και, ως εκ τούτου, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη διατύπωση.

Παράγραφος 4.6 – Κύηση και γαλουχία

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση με την οποία συμφώνησε η CHMP, με εξαίρεση ένα δευτερεύον σχόλιο το οποίο λήφθηκε στη συνέχεια υπόψη από τον ΚΑΚ. Η διατύπωση προσαρμόστηκε ανάλογα.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Για την εναρμόνιση του κειμένου της ΠΧΠ ο ΚΑΚ πρότεινε τη διατύπωση της συμφωνηθείσας βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP). Η CHMP συμφώνησε με τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ΚΑΚ πρότεινε διατυπώσεις για τις υποπαραγράφους *Περίληψη της εικόνας ασφάλειας, Δόσεις/Ανεπιθύμητες ενέργειες, Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις και Νεοπλάσματα, Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες* οι οποίες διαπιστώθηκαν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Σε ό,τι αφορά την υποπαραγραφή *Περίληψη της εικόνας ασφάλειας*, ο ΚΑΚ πρότεινε την προσθήκη μιας γενικής περιήληψης των βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μεγαλύτερη συχνότητα αναφοράς στις κλινικές δοκιμές. Η CHMP συμφώνησε με την προσθήκη που πρότεινε ο ΚΑΚ. Η CHMP συμφώνησε με τη προσθήκη που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Για τις υποπαραγράφους *Δόσεις/Ανεπιθύμητες ενέργειες, Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις και Νεοπλάσματα, Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες* οι οποίες διαπιστώθηκαν κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση του κειμένου της ΠΧΠ όπως αυτό διατυπώνεται στη συμφωνηθείσα βασική εικόνα ασφάλειας. Η CHMP συμφώνησε με τη συγκεκριμένη προσέγγιση και τις αντίστοιχες διατυπώσεις που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Σε ό,τι αφορά τη διατύπωση στην υποπαράγραφο *Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα*, ο ΚΑΚ αναθεώρησε πλήρως τον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλαξε πολλά από τα στοιχεία που αφορούν τη συχνότητα, στις περισσότερες περιπτώσεις με βάση το γεγονός ότι πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από μετεγκριτικά δεδομένα χωρίς να αναφέρεται ο παρονομαστής που απαιτείται για την εκτίμηση της συχνότητας. Κατά την εξέταση της πρότασης του ΚΑΚ, λαμβανομένης υπόψη της κατευθυντήριας γραμμής σχετικά με την ΠΧΠ, η CHMP έκρινε ότι η κατηγορία «μη γνωστές» πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να τηρήσει την ταξινόμηση που ορίζεται στη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP), εκτός εάν υποβάλει επαρκή τεκμηρίωση. Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές σχετικά με τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να αιτιολογήσει τις διαφορετικές συχνότητες που όρισε αντί αυτών που υπολογίσθηκαν. Κατόπιν τούτου διατυπώθηκαν προτάσεις σε ό,τι αφορά ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η *υπεργλυκαιμία*, η *κεφαλαλγία*, η *ημικρανία*, η *δυσφορία στην κοιλιακή χώρα* και η *υπερπλασία των ούλων*. Ο ΚΑΚ αποδέχθηκε την πρόταση για τροποποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τις υποδείξεις της CHMP.

Πραγματοποιήθηκαν και άλλες αλλαγές, μεταξύ των οποίων και για αρκετές προταθείσες από τον ΚΑΚ συντηρητικές τιμές για τις συχνότητες. Η CHMP ζήτησε την υποβολή τεκμηρίωσης, την οποία έλαβε στη συνέχεια από τον ΚΑΚ. Επιπλέον, ο ΚΑΚ διευκρίνισε, όπως ζητήθηκε, τον λόγο για τον οποίο η επιπεφυκίτιδα, η κατάθλιψη και η απώλεια ακοής δεν συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια αναθεωρημένη διατύπωση, την οποία ενέκρινε η CHMP.

Τέλος, ο ΚΑΚ πρότεινε δύο προσθήκες στη συγκεκριμένη παράγραφο με τη μορφή νέων υποπαραγράφων, με τίτλο *Οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα* και *Παιδιατρικός πληθυσμός*. Οι εν λόγω παράγραφοι δεν συμπεριλαμβάνονταν στη βασική εικόνα ασφάλειας. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι το προτεινόμενο κείμενο είναι συναφές και μπορεί να συμπεριληφθεί και, κατά συνέπεια, η CHMP συμφώνησε με τις διατυπώσεις που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν σύμφωνη με τη συνολική στρατηγική που αναλήφθηκε για εναρμονισμένη διατύπωση με βάση τις συχνότερα εγκεκριμένες ετικέτες στην ΕΕ. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε με την προσέγγιση του ΚΑΚ. Ωστόσο, η CHMP κρίνει ότι τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε παιδιά με νεφρωτικό σύνδρομο πρέπει να συμπεριληφθούν στην παράγραφο με τίτλο *Παιδιατρικός πληθυσμός*. Το συγκεκριμένο ζήτημα διευθετήθηκε από τον ΚΑΚ και συμφωνήθηκε η σχετική διατύπωση.

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να υποβάλει μια σαφή συλλογιστική σχετικά με την ελαφρώς διαφοροποιημένη περιγραφή της παραγράφου περί της φαρμακοδυναμικής του Sandimmun (σε πόσιμη και ενέσιμη μορφή) σε σύγκριση με αυτήν των ΠΧΠ για το Sandimmun Neoral. Ο ΚΑΚ συμφώνησε να διορθώσει το συγκεκριμένο σημείο και πρότεινε μια διατύπωση για το Sandimmun και το Sandimmun Neoral η οποία κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο ΚΑΚ πρότεινε διατυπώσεις του κειμένου για τις υποπαραγράφους «Απορρόφηση, Κατανομή, Βιομετασχηματισμός και Αποβολή, Ειδικοί πληθυσμοί και Παιδιατρικός Πληθυσμός» σύμφωνα με ένα εναρμονισμένο κείμενο, ήδη εγκεκριμένο σε 13 χώρες της ΕΕ. Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν σύμφωνη με τη συνολική στρατηγική που αναλήφθηκε για εναρμονισμένη διατύπωση με βάση τις συχνότερα εγκεκριμένες ετικέτες στην ΕΕ. Η διατύπωση αυτή εγκρίθηκε από τη CHMP με εξαίρεση ορισμένα σημεία τα οποία έρχονταν διευκρινίσεων, στα οποία απάντησε ο ΚΑΚ υποβάλλοντας υποστηρικτικά δεδομένα.

Ο ΚΑΚ αφιέρωσε ολόκληρη υποπαράγραφο για τη σύγκριση του Sandimmun με το Sandimmun Neoral. Η υποπαράγραφος αυτή κρίθηκε σημαντική, καθώς είναι χρήσιμη για τις χώρες όπου χρησιμοποιούνται αμφότερα τα σκευάσματα.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ο ΚΑΚ πρότεινε μια διατύπωση η οποία είναι εγκεκριμένη σε 18 - 24 κράτη μέλη, ανάλογα με τις υποπαραγράφους. Παρότι το προτεινόμενο κείμενο είχε ήδη εγκριθεί στην πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι απαιτούνται ορισμένες αλλαγές στη δομή του κειμένου. Επιπλέον, καθώς από μη κλινικής άποψης η κυκλοσπορίνη είναι μια ουσία ευρέως γνωστή, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διαγράψει την παράγραφο που αφορά τα δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την ανάπτυξη κακοήθειας.

Ο ΚΑΚ διευθέτησε τα σημεία που επεσήμανε η CHMP και πρότεινε την τελική διατύπωση για τη συγκεκριμένη ενότητα, την οποία και ενέκρινε η CHMP.

Παράγραφος 6.3 – Διάρκεια ζωής

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διευκρινίσει την απόκλιση σε ό,τι αφορά τη διάρκεια ζωής. Η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της σχετικά με τις διαφορετικές περιόδους διάρκειας ζωής. Ο ΚΑΚ εξήγησε ότι οι περίοδοι διάρκειας ζωής δεν εναρμονίστηκαν και πρότεινε για το Sandimmun να τηρηθεί η ασφαλέστερη προσέγγιση (περίοδος 36 μηνών) και, για το Sandimmun Neoral, η τελευταία, μειωμένη διάρκεια που εγκρίθηκε στις χώρες της ΕΕ μέσω διαδικασίας τροποποίησης. Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ.

Παράγραφος 6.4 - Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι οι συνθήκες φύλαξης που περιγράφονται στις ΠΧΠ του Sandimmun Neoral μαλακά καψάκια ζελατίνης και πόσιμο διάλυμα έχουν ήδη εναρμονιστεί προς τις απαιτήσεις της κατευθυντήριας γραμμής σχετικά με τη δήλωση των συνθηκών φύλαξης (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 με ημερομηνία 19 Νοεμβρίου 2007).

Σύσταση

Συμπερασματικά, βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ, των απαντήσεών του στον κατάλογο ερωτημάτων και στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP συμφώνησε και ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για τα διάφορα σκευάσματα του Sandimmun Neoral και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Sandimmun Neoral είναι θετική και εγκρίνει τις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Sandimmun και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.