

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Sandimmun og relaterede navne (se bilag I)

Sandimmun er en oliebaseret formulering af ciclosporin. Ciclosporin er et potent immunosuppressivt middel, der anvendes ved organ- og knoglemarvstransplantation til at forhindre transplantatafstødning samt ved Graft Versus Host Disease (GVHD). Ciclosporin anvendes desuden ved en række sygdomme af kendt eller formodet autoimmun oprindelse (endogen uveitis, nefrotisk syndrom, reumatoid arthritis, psoriasis og atopisk dermatitis).

I forhold til Sandimmun (oliebaseret formulering af ciclosporin), giver Sandimmun Neoral (mikroemulgeret formulering) bedre dosislinearitet af eksponeringen for ciclosporin og en mere ensartet absorptionsprofil, der er mindre påvirkelig af samtidig fødeindtagelse og af døgnrytmen. Tilsammen resulterer i disse egenskaber i mindre intraindividuel variabilitet i farmakokinetikken af ciclosporin og stærkere korrelation mellem dalkoncentrationer og total eksponering. Disse yderligere fordele bevirker, at Sandimmun Neoral kan administreres uafhængigt af måltider. Desuden medfører Sandimmun Neoral en mere ensartet eksponering for ciclosporin i løbet af døgnnet og fra dag til dag på et vedligeholdelsesregime.

Sandimmun Neoral blev første gang registreret i Tyskland i februar 1993 og markedsføres i EU som 10 mg, 25 mg, 50 mg og 100 mg bløde gelatinekapsler samt oral opløsning, 100 mg/ml. Registreringen af Sandimmun Neoral byggede på data vedrørende virkning og sikkerhed fra kliniske undersøgelser med den oliebaseerede formulering (Sandimmun), der første gang blevet registreret i Schweiz i december 1982. Med henblik på registreringen af Sandimmun Neoral blev der udført supplerende farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser med dette produkt.

I EU er Sandimmun og Sandimmun Neoral registreret via nationale procedurer. Sandimmun Neoral markedsføres som Sandimmun Neoral, bløde gelatinekapsler (10 mg, 25 mg, 50 mg og 100 mg) og Sandimmun Neoral, oral opløsning, 100 mg/ml. Sandimmun markedsføres som Sandimmun, bløde gelatinekapsler (25 mg, 50 mg og 100 mg), Sandimmun, oral opløsning, samt Sandimmun, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 50 mg/ml. Ikke alle styrker og lægemiddelformer er registreret i alle lande. Desuden er ikke alle indikationer godkendt i alle lande.

I oktober 2010 blev Sandimmun optaget på listen over de produkter, for hvilke produktresuméet ønskes harmoniseret af CMD(h) (Koordinationsgruppen Vedrørende Gensidig Anerkendelse og Decentraliserede Godkendelsesprocedurer – human) i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF, som ændret. På grund af de divergerende nationale afgørelser, der var truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af Sandimmun Neoral (og relaterede navne), anmeldte Europa-Kommissionen til EMA/CHMP's sekretariat en officiel indbringelse i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, som ændret, med henblik på at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer for Sandimmun Neoral i hele EU/EØS.

• **Kliniske aspekter**

Til udarbejdelsen af et harmoniseret produktresumé anvendte indehaveren af markedsføringstilladelsen dels den ordlyd, der er fælles for de nationale produktresuméer i størstedelen af medlemsstaterne, dels virksomhedens centrale datablad (CDS) for Sandimmun Neoral (dateret den 13. februar 2012) foruden de oprindeligt indsendte undersøgelser og litteraturhenvisninger. Desuden anvendte virksomheden de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger (CSP) fra den seneste PSUR 13-arbejdsdelingsprocedure (EE/H/PSUR/0007/001) og den offentlige vurderingsrapport fra den pædiatriske artikel 45-procedure (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

En række uoverensstemmelser mellem produktinformationerne er blevet afklaret som følger:

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

Transplantationsindikationer

- *Organtransplantation:*

I overensstemmelse med den nævnte overordnede strategi foreslog markedsføringstilladelsesindehaveren den ordlyd af indikationen, der i forvejen er godkendt som ansøgt i 21 nationale produktinformationer i EU.

CHMP betvivlede markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse for at opføre specifikke organtransplantationer i indikationen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen aftalte med CHMP, at specifikke organtransplantationer ikke nævnes i punkt 4.1, medmindre anvendelsen er uegnet. Ordlyden blev revideret i henhold hertil.

Vedrørende behandling af afstødning vedrørte CHMP's største betænkeligheder skift fra tacrolimus, anvendelse af ciclosporin til behandling af humoral afstødning og kronisk beskadigelse af allotransplantatet, der er blevet betragtet som kronisk afstødning. CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at sammenstille alle foreliggende data om skift til ciclosporin i tilfælde af afstødning med alle andre immunosuppressiva, ikke kun tacrolimus. Indehaveren af markedsføringstilladelsen imødekom dette; på grundlag af de forelagte data enedes CHMP og indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at det er normal praksis at skifte til et andet middel i tilfælde af afstødning. Endelig drøftedes anvendelsen af betegnelsen "*cellulær*" afstødning, da diagnosen humorale afstødningsepisoder er kontroversiel. CHMP er af den opfattelse, at anvendelse af Sandimmun til behandling af afstødning er mere hensigtsmæssig til cellulær end til humoral afstødning, baseret på virkningsmekanismen af calcineurinhæmmere. Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilslutter sig CHMP's synspunkt. Den foreslåede ordlyd blev revideret og vedtaget i overensstemmelse hermed.

- *Knoglemarvstransplantation*

Alle medlemsstater undtagen Norge har godkendt indikationen knoglemarvstransplantation og graft-versus host disease (GVHD).

Virkningen af ciclosporin er påvist hos recipienter af knoglemarvstransplantater i otte undersøgelser i Europa og USA hos i alt 227 patienter. Syv undersøgelser vedrørte forebyggelse af graft-versus host disease (GVHD), og én undersøgelse vedrørte behandling af akut GVHD. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anser virkningen af ciclosporin ved knoglemarvstransplantation og GVHD for at være almindeligt anerkendt på grundlag af data i den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, publicerede kliniske undersøgelser og udbredt klinisk anvendelse.

CHMP betvivlede dog benefit/risk-forholdet for ciclosporin til "*forebyggelse af transplantatafstødning efter knoglemarvstransplantation*": CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge data, der bekræfter, at ciclosporin har et positivt benefit/risk-forhold for hyppigheden af anslag af stamceller/tab af transplantat, der rækker længere end til fordele/risici ved konditionerende behandling. I sin besvarelse fastslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at dataene fra disse undersøgelser samt omfattende kliniske erfaringer støtter indikationen "*Forebyggelse af transplantatafstødning*" for ciclosporin. CHMP er enig i markedsføringstilladelsesindehaverens standpunkt.

CHMP anmodede desuden om en afklaring af benefit/risk-forholdet for ciclosporin til forebyggelse af transplantatafstødning efter ikke-myeloablative stamcelletransplantation; efter gennemgang af markedsføringstilladelsesindehaverens standpunkt fandt CHMP det overflødigt at specificere myeloablative versus ikke-myeloablative stamcelletransplantation i indikationen for ciclosporin.

Endelig anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at klarlægge, om overskriften "*knoglemarvstransplantation*" bør ajourføres til "*allogen stamcelletransplantation*", dvs. uafhængigt af stamcellernes og blastcellernes oprindelse (ud over, at de ikke er fra værtsorganismen). Indehaveren af markedsføringstilladelsen imødekom CHMP's synspunkt; CHMP finder, at de kliniske

erfaringer støtter de foreslåede tilføjelser i indikationen. Der blev vedtaget en ordlyd i overensstemmelse hermed.

- Sandimmun og relaterede navne, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 50 mg/ml

CHMP bemærkede, at markedsføringstilladelseerne for Sandimmun og relaterede navne, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 50 mg/ml, alene dækker ovennævnte transplantationsindikationer (dvs. organtransplantation og knoglemarvstransplantation). Dette blev bekræftet inden for rammerne af denne artikel 30-procedure.

Andre indikationer end transplantationsindikationer

- *Endogen uveitis*

Den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede ordlyd til uveitis og Behçets uveitis er godkendt i 14 EU-lande.

Der er foretaget en gennemgang af de oprindelige dossierer for Sandimmun fra større markeder såsom Frankrig, USA og Det Forenede Kongerige med de kliniske resultater af i alt 15 globale undersøgelser. Dossieret for Sandimmun dannede grundlag for gennemgangen, da dossieret til ansøgningen for den nye formulering af ciclosporin (Sandimmun Neoral) byggede på en farmakokinetisk vurdering, som viste ækvivalens mellem de to former af ciclosporin (oliebaseret formulering versus mikroemulgeret formulering). Også de undersøgelser, der blev forelagt ved fornyelsen af markedsføringstilladelseerne i EU, blev screenet og gennemgået.

På tidspunktet for ansøgningen for den oliebaseerede formulering af ciclosporin, Sandimmun, i 1987, forelå der en komplet sammenfatning af kliniske data om endogen uveitis (Nussenblatt 1987). Der blev udført to typer undersøgelser, åbne og kontrollerede maskerede, til vurdering af virkningen af ciclosporin til behandling af svær, synstruende intermedier og posterior uveitis.

CHMP bemærkede, at størstedelen af patienterne havde fordel af behandlingen med ciclosporin i alle rapporter. Skønt nogle patienter fik bivirkninger, hovedsagelig nefrotoksicitet, hypertension og metaboliske forstyrrelser, konstaterede CHMP, at disse bivirkninger er velkendte og kunne behandles på dosisafhængig måde.

Af de forelagte data og andre publicerede data konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for ciclosporin er positivt til behandling af endogen refraktær uveitis, herunder Behçets uveitis.

CHMP rejste desuden spørgsmål om risikoen for, at ciclosporin kan forværre de neurologiske manifestationer af Behçets sygdom. På grundlag af litteratordata og støttende data finder indehaveren af markedsføringstilladelsen, at de forelagte data støtter det positive benefit/risk-forhold for indikationen, og anbefaler systemisk brug af ciclosporin både til ikke-infektøs uveitis og til de okulære manifestationer af Behçets sygdom hos patienter uden neurologiske manifestationer. Der blev vedtaget en ordlyd i overensstemmelse hermed.

- *Nefrotisk syndrom*

Den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede ordlyd af indikationen nefrotisk syndrom er godkendt i 16 EU-lande.

Virkningen af Sandimmun (oliebaseret formulering af ciclosporin) er påvist i 4 randomiserede og 5 ukontrollerede undersøgelser. De kliniske resultater af disse ni kliniske undersøgelser blev analyseret ved pooling af data fra alle undersøgelserne (kontrollerede og ukontrollerede). Ud over disse 9 gennemførte undersøgelser er 2 dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterundersøgelser og 1 multicenterundersøgelse, der sammenlignede ciclosporin med cyclophosphamid hos steroidresistente patienter, ophørt før tid på grund af mangel på egnede patienter, der samtykkede i at få placebo eller et cytostatisk middel.

Der blev desuden forelagt pædiatriske data fra kontrollerede og ukontrollerede undersøgelser. På indsendelsestidspunktet blev patienter på højst 17 år rubriceret som "børn".

På baggrund af ovennævnte datasæt fandt CHMP, at virkningen af Sandimmun (oliebaseret formulering af ciclosporin) er godtgjort i 4 randomiserede kontrollerede og 5 ukontrollerede undersøgelser samt i undersøgelser hos pædiatriske patienter. Desuden har nylige undersøgelser bekræftet fordelene ved Sandimmun til forskellige former af nefrotisk syndrom hos børn og voksne.

CHMP havde dog betænkeligheder ved, at den nuværende indikation var for bred, da anvendelsen ved sekundær glomerulonefritis er kontroversiel. CHMP anmodede derfor indehaveren af markedsføringstilladelsen om at begrunde det positive benefit/risk-forhold for alle nefrotiske sygdomme bortset fra de primære minimale forandringer ved glomerulonefritis, primær fokal segmental glomerulosklerose og primær membranøs glomerulonefritis. CHMP er af den opfattelse, at indikationen bør begrænses til tilfælde af primær glomerulonefritis som angivet ovenfor. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var enig i CHMP's opfattelse, og der blev vedtaget en ordlyd i henhold hertil.

- *Reumatoid arthritis*

Den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede ordlyd af indikationen reumatoid arthritis er godkendt i 13 EU-lande.

Markedsføringstilladelsesindehaverens rationale for den foreslåede indikation byggede på følgende data: Ved den indledende pilotundersøgelse ved aktiv reumatoid arthritis anvendtes en dosering på 10 mg/kg/dag, dvs. det halve af den dosis, der på daværende tidspunkt blev anvendt ved organtransplantation. De lovende fordele blev opvejet af renal dysfunktion og hypertension. Efterfølgende undersøgelser med lavere doser viste et mere gunstigt risk/benefit-forhold. I de europæiske dobbeltblindede undersøgelser anvendtes 5 mg/kg/dag, hvilket gav mulighed for nedtitrering til fastlæggelse af den maksimale tolererede dosis. Renal dysfunktion over den kritiske tærskel, defineret som en stigning i kreatinin til 30-50 % over baseline, var et mindre problem, når behandlingen begyndte med en dosis på 2,5 mg/kg/dag. Til kontrolgrupperne anvendtes enten placebo, azathioprin eller D-penicillamin. Sammen med erfaringerne med ciclosporin ved andre ikke-transplantationsrelaterede sygdomme var disse data grundlag for valget af design til de fire placebokontrollerede dobbeltblindede (SIM) hovedundersøgelser med Sandimmun ved svær reumatoid arthritis i USA og Canada.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde først det kliniske udfald af de amerikanske og canadiske undersøgelser, derefter de europæiske undersøgelser.

Reumatoid arthritis er en godkendt terapeutisk indikation i alle EU-lande. Ciclosporin er grundigt undersøgt i flere kliniske undersøgelser hos patienter med reumatoid arthritis, hos hvem sædvanlig behandling er ineffektiv eller uegnet, foruden i mange publicerede undersøgelser, der beskriver anvendelsen af ciclosporin til denne indikation. CHMP er af den opfattelse, at de foreliggende data underbygger anvendelsen af ciclosporin til følgende indikation: "*Behandling af svær, aktiv reumatoid arthritis.*"

- *Psoriasis*

Psoriasis er en godkendt terapeutisk indikation i alle EU-lande. Efter gennemgang af den komplette sammenfatning af kliniske data og litteraturhenvisninger vedrørende psoriasis, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, kan CHMP godtage dennes argumentation og foreslåede ordlyd.

- *Atopisk dermatitis*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende ordlyd til denne indikation: *“Sandimmun er indiceret til patienter med svær atopisk dermatitis, når systemisk behandling er påkrævet.”* Indikationen atopisk dermatitis er godkendt i 15 EU-lande med den ordlyd, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Der er udført flere kliniske undersøgelser med ciclosporin ved atopisk dermatitis, men de er små efter en moderne standard. 15 EU-lande har i forvejen nøjagtigt den foreslåede produktinformation, og hvor dette ikke er tilfældet, anses afvigelserne ikke for at være store. Efter gennemgang af af den af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte komplette sammenfatning af kliniske data og litteraturhenvisninger vedrørende atopisk dermatitis kan CHMP godtage markedsføringstilladelsesindehaverens argumentation og tilslutter sig derfor ovenstående ordlyd.

- *Aplastisk anæmi*

Indikationen aplastisk anæmi er kun godkendt i Frankrig. Som anført i referatet af det forberedende møde inden indbringelsen den 27. juli 2011 tilsluttede agenturet sig markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om til harmonisering af produktinformationen at anvende den ordlyd af produktresuméet, der er fælles for størstedelen af medlemsstaterne, og de centrale datablade for Sandimmun og Sandimmun Neoral, således som dette begrundes ved gennemgangen af ældre undersøgelser og litteraturhenvisninger.

Følgelig medtog indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke indikationen aplastisk anæmi i den harmoniserede produktinformation for Sandimmun og Sandimmun Neoral, da denne indikation kun er godkendt i en af de 27 medlemsstater og ikke er indeholdt i de centrale datablade for Sandimmun og Sandimmun Neoral. CHMP tilslutter sig dette forslag

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Dette punkt indeholder generelle afsnit samt separate underafsnit for hver indikation. I det følgende gennemgås de enkelte underafsnit i hele punkt 4.2.

Dosering:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende ordlyd til doseringen: *“De angivne dosisintervaller for oral administration er kun vejledende. Den daglige dosis af Sandimmun bør altid fordeles på to separate doser.”* Markedsføringstilladelsesindehaverens erklæring *“De angivne dosisintervaller for oral administration er kun vejledende”* kan godkendes af CHMP. Angivelsen *“Den daglige dosis af Sandimmun bør altid fordeles på to separate doser”* blev delvis godkendt af CHMP, da ordet *“altid”* bør udelades (i nogle tilfælde kan administration tre gange dagligt være nødvendig).

Desuden anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om i produktresuméet at angive, om Sandimmun/Sandimmun Neoral bør administreres sammen med et måltid, mellem måltiderne eller uafhængigt af måltider. I betragtning af ciclosporins snævre terapeutiske vindue anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at gennemgå indtagelse af ciclosporin med henblik på at mindske den intraindividuelle variabilitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vedgik, at fødeindtagelse påvirker absorptionen af ciclosporin både for Sandimmun-formuleringen og i mindre grad for Sandimmun Neoral-formuleringen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte i sin svarpakke, at de absolutte ændringer kan betragtes som små, men at standardiseret indtagelse i relation til måltider på baggrund af ciclosporins snævre terapeutiske vindue vil være at foretrække for at nedsætte den intraindividuelle variabilitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede derfor i at revidere ordlyden som følger med anbefaling af ensartet administration af Sandimmun hvad angår klokkeslæt og i forhold til måltiderne: *“Dagsdosis af Sandimmun/Sandimmun Neoral gives altid som to separate doser, der fordeles ligeligt over døgnet, og tages på samme klokkeslæt, dvs. aften og morgen. Det anbefales, at Sandimmun administreres på samme klokkeslæt og med samme relation til måltiderne fra dag til dag.”* Denne ordlyd blev godkendt af CHMP.

Da ciclosporin er et potent aktivt stof med tilknyttede alvorlige sikkerhedsproblemer, fandt CHMP, at det i doseringsafsnittet klart bør angives, at Sandimmun/Sandimmun Neoral bør anvendes af specialister inden for det pågældende område; der blev vedtaget en generel ordlyd, som blev indsat i punkt 4.2.

Generel monitorering af doseringen.

CHMP fandt, at der savnedes en generel erklæring om værdien af monitorering som retningslinje for doseringen. Denne type angivelse er i overensstemmelse med produktresuméerne i flere medlemsstater.

CHMP var betænkelig ved, at indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog forskellige tilgange til monitorering af transplantationspatienter og andre patienter og derved så bort fra blodkoncentrationsbestemmelse ved andre indikationer end transplantation. For at imødekomme CHMP's anmodning ændrede indehaveren af markedsføringstilladelsen teksten, så den nævner mulighederne for overvågning af blodkoncentrationen ved ikke-transplantationsindikationerne og fremhæver praksisprotokollerne for transplantationsindikationerne. Dette blev godkendt af CHMP, og den endelige ordlyd til punkt 4.2 og 4.4 blev fastsat i overensstemmelse hermed.

Transplantationsindikationer:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog to forskellige versioner af ordlyden til hvert afsnit om transplantation:

- *Organtransplantation*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd, der i forvejen er godkendt i 13 EU-medlemsstater og dermed tager udgangspunkt i den mest udbredte godkendte ordlyd i EU's medlemsstater og den nyeste version af virksomhedens centrale datablad (CDS) dateret 13. februar 2012.

I de oprindelige undersøgelser med Sandimmun var initialdosis i området 14-18 mg/kg/dag, der efterfølgende blev reduceret til en vedligeholdelsesdosis i området 6-10 mg/kg/dag. Administrationen blev påbegyndt 2-20 timer før operationen. Som følge af de højere C_{max}- og AUC-værdier, der opnås med Sandimmun Neoral end med Sandimmun, var de resulterende individualiserede doser af Sandimmun Neoral gennemsnitligt lavere end med Sandimmun. Dette underbygger således de lavere doser af Sandimmun Neoral i det ansøgte produktresumé. Men da undersøgelserne i den oprindelige dokumentation for Sandimmun er gamle, vil en dosering baseret på disse data være forældet i forhold til nutidige transplantationsregimer, hvorfor CHMP fandt, at doseringen også burde styres ved overvågning af blodkoncentrationerne af ciclosporin. Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig CHMP's opfattelse og reviderede ordlyden tilsvarende for doseringen ved indikationen organtransplantation.

- *Knoglemarvstransplantation*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde omfattende oplysninger, herunder doseringerne i de kliniske undersøgelser, der var grundlag for godkendelsen af Sandimmun og Sandimmun Neoral til indikationerne ved knoglemarvstransplantation. Efter gennemgang af datasættet kunne CHMP godtage den ansøgte dosering ved indikationen knoglemarvstransplantation, således som den var godkendt i 16 EU medlemsstater.

Andre indikationer end transplantation:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ny generel ordlyd, der indførte afsnittet om andre indikationer end transplantation i form af generelle anbefalinger. CHMP var enig i, at det var relevant at medtage generelle oplysninger for alle disse indikationer. CHMP fandt dog, at dette afsnit

burde udvides med anbefalinger om yderligere kontroller, f.eks. leverfunktion, bilirubin, serumelektrolytter og blodtryk, og at bestemmelse af glomerulær filtrationshastighed ved en pålidelig og reproducerbar metode må foretrækkes frem for serumkreatinin. Foruden skærpet overvågning af nyrefunktionen fandt CHMP desuden, at lejlighedsvis overvågning af blodkoncentrationen af ciclosporin er relevant ved disse indikationer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en tilsvarende ordlyd, der indeholdt disse anbefalinger som anmodet af CHMP.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anbefalede endelig oral administration ved andre indikationer end transplantation på grund af manglende data og den potentielle risiko for anafylaktiske reaktioner ved intravenøs anvendelse; dette bifaldtes af CHMP. Når det i længere tid ikke er muligt at anvende oralt ciclosporin, bør det dog overvejes at administrere ciclosporin intravenøst, forudsat at der drages omsorg for at anvende en passende intravenøs dosis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd herom, som blev godkendt af CHMP.

Foruden dette indledningsafsnit om andre indikationer end transplantation foreslog indehaveren en dosering for hver ikke-transplantationsindikation (dvs. endogen uveitis, nefrotisk syndrom, reumatoid arthritis, psoriasis og atopisk dermatitis). Efter vurdering af forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, besvarelserne til LoQ, LoOI og drøftelserne i udvalget vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd af punkt 4.2 i overensstemmelse hermed for andre indikationer end transplantation.

Skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd af anbefalingerne for skift mellem Sandimmun og Sandimmun Neoral svarende til den godkendte ordlyd i 9 lande. Da en sådan tekst ikke er indeholdt i produktinformationen i alle landene, og da det i nogle lande kun er Sandimmun Neoral, der markedsføres, anbefalede indehaveren af markedsføringstilladelsen at afkorte den foreslåede tekst. CHMP var enig i dette, og der blev vedtaget en revideret ordlyd i overensstemmelse hermed.

Skift mellem de orale formuleringer af ciclosporin

Den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede ordlyd er i forvejen godkendt i 24 lande og ligner meget i flere andre lande. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at oplysningerne i den foreslåede produktinformation var relevante for den ordinerende læge med henblik på optimering af patientbehandlingen. For at imødekomme CHMP's betænkeligheder reviderede og afkortede indehaveren af markedsføringstilladelsen dog den først foreslåede tekst, og CHMP godkendte den endelige ordlyd.

Særlige populationer

Til afsnittet "andre indikationer end transplantation" foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen ligeledes en dosering for hver særlig population (dvs. patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med nedsat leverfunktion, den pædiatriske population og den ældre population). Efter vurdering af markedsføringstilladelsesindehaverens forslag, besvarelserne til LoQ og LoOI og drøftelserne i udvalget vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd i overensstemmelse hermed af punkt 4.2 for særlige populationer.

Administration

Vedrørende metoden til oral administration foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en ordlyd, der er godkendt i 12 EU-lande. CHMP godkendte den foreslåede ordlyd.

Punkt 4.3 til 4.9 – fra "Kontraindikationer" til "Overdosering"

Som grundlag for udarbejdelse af et forslag til harmonisering af produktresuméets sikkerhedsafsnit (punkt 4.3 til 4.9) anvendte indehaveren af markedsføringstilladelsen virksomhedens senest ajourførte

centrale datablad (CDS) for Sandimmun Neoral dateret den 13. februar 2012 (begrundet ved en gennemgang af de forelagte ældre undersøgelser samt de fundne litteraturreferencer) samt de endelige centrale sikkerhedsoplysninger (CSP) fra den seneste arbejdsdelingsprocedure vedrørende den periodiske opdaterede sikkerhedsindberetning PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

Inden for en 4-måneders frist efter frigivelsen af de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger har de 29 EU-lande ved en ændringsansøgning søgt disse implementeret i henhold til EU-retningslinjerne for gennemførelse af udfaldet af en PSUR-arbejdsdelingsprocedure. På baggrund af, at der blev vedtaget harmoniserede produktoplysninger i EU i februar 2011 ved PSUR 13-arbejdsdelingsproceduren, var indehaveren af markedsføringstilladelsen indstillet på at anvende de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger i deres helhed (dvs. uden yderligere ændringer). I november 2011 blev der indledt en fuldstændig gennemgang af virksomhedens produktoplysninger (centrale datablade for de to produkter Sandimmun og Sandimmun Neoral). Som resultat af denne gennemgang blev begge sæt centrale datablade afsluttet og frigivet den 13. februar 2012. I denne forbindelse foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen en grundig gennemgang af de centrale sikkerhedsoplysninger, der var vedtaget i februar 2011, og af sikkerhedsafsnittene i de netop frigivne centrale datablade. For at de centrale sikkerhedsoplysninger i de opdaterede centrale datablade fortsat skal være i overensstemmelse med de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at de nye oplysninger i det centrale datablad også blev indarbejdet i de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger og dermed i de harmoniserede sikkerhedsrelaterede afsnit af EU-produktresuméet. Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til harmoniserede produktoplysninger i produktresuméets sikkerhedsafsnit var således baseret på de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger, udvidet med visse nye oplysninger fra den fuldstændige gennemgang af markedsføringstilladelsesindehaverens produktoplysninger (centrale datablade).

CHMP var enig i den tilgang, der var valgt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Som nævnt foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende ordlyd til ovennævnte afsnit, baseret på ordlyden i det centrale datablad og de centrale sikkerhedsoplysninger.

Ciclosporin er kontraindiceret sammen med visse HMG-CoA reductasehæmmere (statiner) på grund af ciclosporins potentiale for at hæmme CYP3A4 og/eller Pgp. Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede behovet for at gøre statiner kontraindiceret ved behandling med ciclosporin og behovet for andre kontraindikationer for andre lægemidler/plantelægemidler.

CHMP fandt ikke, at fordelene ved brug af produkter indeholdende *Hypericum perforatum* (prikbladet perikum) til behandling af let depression opvejede den potentielle risiko for akut organafstødning ved induktion fremkaldt af perikum. CHMP anmodede derfor om, at der blev indsat en tilsvarende kontraindikation. Hvad angår HMG CoA-reduktasehæmmere (statiner) fandt CHMP derimod, at en streng kontraindikation ikke nødvendigvis er påkrævet, men at oplysningerne i punkt 4.4 bør skærpes. Desuden fandt CHMP, at stoffer, der er substrater for CYP3A4 og/eller P-gp og i høje plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige sikkerhedsproblemer, ikke bør anvendes i kombination med ciclosporin (f.eks. dabigatranetexilat, bosentan og aliskiren). Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at indsætte denne kontraindikation. Der blev vedtaget en ordlyd i overensstemmelse hermed.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Til afsnittene om *Lægelig overvågning, Lymfomer og andre maligne sygdomme, Geriatri, Hyperkaliæmi, Hypomagnesiæmi og Hyperurikæmi og Særlige hjælpesoffer* foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at ordlyden i de centrale sikkerhedsoplysninger blev anvendt i det harmoniserede produktresumé. CHMP godkendte ordlyden som foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren.

For underafsnittene om *infektioner, renal toksicitet og hepatotoksicitet, overvågning af koncentrationen af ciclosporin hos transplantationspatienter, hypertension, forhøjede blodlipider, levende svækkede vacciner og interaktioner* blev markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden indgående drøftet og eftergået i overensstemmelse med CHMP's anmodninger.

Ligesom for punkt 4.2 blev ordlyden for hvert underafsnit vedrørende de forskellige andre indikationer end transplantation drøftet og aftalt mellem CHMP og indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde forslag til ordlyden af underafsnittene *“Interaktion med fødeindtagelse, Lægemedelinteraktioner, Lægemedler, der nedsætter niveauet af ciclosporin, Lægemedler, der øger niveauet af ciclosporin, Andre relevante lægemiddelinteraktioner, Anbefalinger, Den pædiatriske population og Andre relevante lægemiddelinteraktioner”*.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at anvende ordlyden fra de centrale sikkerhedsoplysninger som harmoniseret tekst til alle afsnit i produktresuméet bortset fra den supplerende tekst om interaktioner med bosentan/ambrisentan og antibiotika i antracyclingruppen.

CHMP var ikke enig i markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden af dette afsnit, men fremlagde et detaljeret forslag for markedsføringstilladelsesindehaveren til en klarere struktur og tilsvarende revisioner af teksten. CHMP anmodede desuden indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge mere detaljerede oplysninger som grundlag for dosisjusteringer. Endvidere var CHMP af den opfattelse, at det ville være værdifuldt at supplere listerne over interaktioner på grundlag af en opdateret undersøgelse. Endelig blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at ajourføre dette afsnit med flere oplysninger om ciclosporins potentiale for at hæmme andre transportproteiner end P-gp. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde de anmodede data og tilhørende præciseringer, og der blev vedtaget en ordlyd i overensstemmelse hermed.

Punkt 4.6 – Graviditet og amning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd, som CHMP tilsluttede sig bortset fra en mindre betydningsfuld kommentar, der efterfølgende blev taget i betragtning af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Der blev vedtaget en ordlyd i overensstemmelse hermed.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at harmonisere produktresuméets tekst i overensstemmelse med de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger. CHMP godkendte ordlyden som foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren.

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd til underafsnittene *Sammenfatning af sikkerhedsprofilen, Doser/bivirkninger, Infektioner og parasitangreb* samt *Andre bivirkninger fra erfaringerne efter markedsføring*.

Vedrørende underafsnittet *Sammenfatning af sikkerhedsprofilen* foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der medtoges en overordnet sammenfatning af de vigtigste bivirkninger, der oftest blev indberettet i kliniske undersøgelser. CHMP godkendte tilføjjelsen som foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren.

Vedrørende underafsnittene *Doser/bivirkninger, Infektioner og parasitangreb, Neoplasmer og Andre bivirkninger fra erfaringerne efter markedsføring* foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at rette det harmoniserede produktresumé ind efter de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger.

CHMP var enig heri og i den tilsvarende ordlyd, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Vedrørende ordlyden af underafsnittet *Tabel over bivirkninger* foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen en fuldstændig revision af bivirkningstabellen og ændrede mange af hyppighedstallene, i de fleste tilfælde som følge af, at adskillige bivirkninger hidrørte fra oplysninger efter markedsføring, og at der manglede en nævner til beregning af hyppigheden. Under gennemgang af forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen bemærkede CHMP, at kategorien “ikke kendt” kun bør benyttes undtagelsesvis i henhold til vejledningen om produktresuméer; indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at henholde sig til klassifikationen svarende til de centrale sikkerhedsoplysninger, medmindre det var tilstrækkeligt begrundet. På baggrund af data om bivirkninger i kliniske undersøgelser anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om konkret at begrunde, at der var angivet andre hyppigheder end de beregnede, og udvalget kom med forslag for visse bivirkninger såsom *hyperglykæmi, hovedpine, migræne, abdominalt ubehag og gingival hyperplasi*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at rette bivirkningerne som foreslået af CHMP.

Der blev desuden foretaget andre ændringer, herunder flere foreslåede nedgraderede placeringer; CHMP anmodede om begrundelser, som efterfølgende blev givet af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Desuden præciserede indehaveren af markedsføringstilladelsen på anmodning, hvorfor konjunktivitis, depression og høretab ikke var omfattet af bivirkningstabellen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en tilsvarende revideret ordlyd, som CHMP godkendte.

Endelig foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen to tilføjelser til dette afsnit i form af to nye underafsnit om *Akut og kronisk nefrotoksicitet* og *Pædiatrisk population*. Disse afsnit indgik ikke i de centrale sikkerhedsoplysninger. CHMP fandt den foreslåede tekst relevant og tilsluttede sig ordlyden som foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren.

Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden var på linje med den anvendte overordnede strategi om at foreslå en harmoniseret ordlyd på grundlag af den mest udbredte godkendte ordlyd i EU. CHMP tilsluttede sig derfor den tilgang, der var valgt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. CHMP finder dog, at der under overskriften *Pædiatrisk population* bør indgå oplysninger om anvendelse hos børn med nefrotisk syndrom. Dette blev imødekommet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og der blev vedtaget en ordlyd.

Desuden anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at give et klart rationale for, at der var anvendt en lidt forskellig beskrivelse af farmakodynamikken i de to versioner af produktresuméet for henholdsvis Sandimmun (både den orale formulering og injektionspræparat) og Sandimmun Neoral. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede i at rette dette og foreslog en ordlyd for Sandimmun og Sandimmun Neoral, der kunne godtages af CHMP.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd til underafsnittene “Absorption, Fordeling, Biotransformation, Udskillelse, Særlige populationer og Pædiatrisk population” baseret på en harmoniseret tekst, der i forvejen var godkendt i 13 EU-lande.

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden var på linje med den anvendte overordnede strategi om at foreslå en harmoniseret ordlyd baseret på den mest udbredte godkendte ordlyd i EU. Dette blev bifaldet af CHMP bortset fra nogle anmodninger om præciseringer, der efterfølgende blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med støttende data.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen afsatte hele underafsnittet til en sammenligning mellem Sandimmun og Sandimmun Neoral. Dette blev støttet, da det har interesse i lande, hvor begge formuleringer anvendes.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ordlyd, der var godkendt i mellem 18 og 24 medlemsstater, afhængigt af underafsnittene. Skønt den foreslåede tekst i forvejen var godkendt i størstedelen af EU-landene, fandt CHMP behov for nogen ændring af tekstens struktur. Da ciclosporin endvidere fra et ikke-klinisk synspunkt er et velkendt stof, anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at slette afsnittet om kliniske sikkerhedsdata vedrørende udvikling af maligne sygdomme.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen imødekom de af CHMP rejste punkter og foreslog en endelig ordlyd til dette afsnit, som CHMP godkendte.

Punkt 6.3 – Opbevaringstid

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at afklare uoverensstemmelsen i angivelsen af holdbarheden, da CHMP var betænkelig ved de forskellige opbevaringstider. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forklarede, at opbevaringstiderne ikke var harmoniseret, og foreslog at følge den sikreste tilgang for Sandimmun (fastsættelse af en 36-måneders opbevaringstid) og for Sandimmun Neoral den seneste reducerede opbevaringstid, der er godkendt i EU-landene ved ændringsansøgninger. CHMP var enig i markedsføringstilladelsesindehaverens forslag.

Punkt 6.4 – Særlige forholdsregler ved opbevaring

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fastslog, at opbevaringsbetingelserne i produktresuméerne for Sandimmun, bløde gelatinekapsler og orale opløsninger, i forvejen er rettet ind efter kravene i "Guideline on Declaration of Storage Conditions" (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, dateret den 19. november 2007).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden en ændring i ordlyden af "*Særlige opbevaringsbetingelser*" i produktresuméet for Sandimmun, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 50 mg/ml, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med de nævnte retningslinjer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at der er udført stabilitetsundersøgelser ved langvarig opbevaring ved 25 °C/60 % RH og ved accelererede betingelser ved 40 °C/75 % RH. Stabilitetsdata ved disse forsøgsbetingelser har vist, at resultaterne overholder godkendelseskriterierne, og at produktet er stabilt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bibeholdt derfor erklæringen i produktresuméet og indlægssedlen med ordlyden "*Der er ingen særlige krav til opbevaringstemperatur for dette lægemiddel*" i overensstemmelse med retningslinjerne. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en ny ordlyd, som blev godkendt af CHMP.

Anbefaling

Efter vurderingen af forslaget fra markedsføringstilladelsesindehaveren, besvarelserne til LoQ og LoOI og drøftelserne i udvalget vedtog CHMP til sidst et harmoniseret sæt dokumenter til produktinformation for de forskellige pakningsstørrelser af Sandimmun og relaterede navne.

På ovenstående grundlag finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for Sandimmun og relaterede navne er positivt, og at de harmoniserede produktinformationer kan godkendes.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaveren (indehaverne) af markedsføringstilladelse, blev vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget,

anbefalede CHMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Sandimmun og relaterede navne (se bilag I).