

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на условията на
разрешението за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Sandimmun Neoral и свързани с него имена
(вж. Приложение I)

Sandimmun Neoral е микроемулсионна лекарствена форма на циклоспорин (ciclosporin). Циклоспорин е мощно имunosупресивно средство, използвано при трансплантация на солидни органи и костен мозък при хора за предотвратяване на реакция на отхвърляне на присадката и при болестта, предизвикана от реакцията на присадката срещу приемателя (Graft Versus Host Disease, GVHD). Циклоспорин се използва и при различни заболявания, за които се знае или може да се счита, че са от автоимунен произход (ендогенен увеит, нефротичен синдром, ревматоиден артрит, псориазис и atopичен дерматит).

В сравнение със Sandimmun (лекарствена форма на маслена основа на циклоспорин), Sandimmun Neoral (микроемулсионна лекарствена форма) осигурява подобрена линейност на дозата при експозиция на циклоспорин, по-последователен профил на абсорбция и показва по-малко повлияване от едновременния прием на храна и от денонощния ритъм. Като цяло тези свойства водят до по-ниска интраиндивидуална вариабилност във фармакокинетиката на циклоспорин и до по-силна корелация между най-ниските концентрации и общата експозиция. Като следствие от тези допълнителни предимства Sandimmun Neoral може да се прилага независимо от времето за хранене. В допълнение Sandimmun Neoral произвежда по-равномерна експозиция на циклоспорин през целия ден и ежедневно по време на поддържащ режим на лечение.

За първи път Sandimmun Neoral е регистриран в Германия през февруари 1993 г. и се предлага в ЕС под формата на меки желатинови капсули от 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg и като 100 mg/ml перорален разтвор. Регистрацията на Sandimmun Neoral се основава на данни за ефикасността и безопасността от клинични проучвания, извършени с лекарствената форма на маслена основа (Sandimmun), регистрирана за първи път в Швейцария през декември 1982 г. За подпомагане на регистрацията на лекарствения продукт Sandimmun Neoral са проведени допълнителни фармакокинетични и фармакодинамични проучвания, както и неклинични изпитвания.

В Европейския съюз (ЕС) Sandimmun и Sandimmun Neoral са регистрирани чрез национални процедури. Sandimmun Neoral се предлага като Sandimmun Neoral меки желатинови капсули (10 mg, 25 mg, 50 mg и 100 mg) и Sandimmun Neoral перорален разтвор, 100 mg/ml. Sandimmun се предлага като Sandimmun меки желатинови капсули (25 mg, 50 mg и 100 mg), Sandimmun перорален разтвор, 100 mg/ml и Sandimmun концентрат за инфузионен разтвор, 50 mg/ml. Не всички концентрации и лекарствени форми са регистрирани във всяка държава. Освен това, не всички показания са одобрени във всяка държава.

През октомври 2010 г. Sandimmun Neoral е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП), поискан от CMD(h), в съответствие с член 30 (параграф 2) от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Поради различните национални решения, взети от държавите членки (ДЧ) относно разрешаването на Sandimmun Neoral (и свързани с него имена), Европейската комисия (ЕК) уведоми секретариата на ЕМА/CHMP за официално сезиране по член 30 (параграф 2) от изменената Директива 2001/83/ЕС за разрешаване на различията между разрешените на национално ниво КХП на Sandimmun Neoral в рамките на ЕС/ЕИП региона.

- **Клинични аспекти**

За постигане на хармонизирана КХП ПРУ използва текста, който се явява общ в одобрените чрез национални процедури КХП в по-голямата част от държавите членки и основния информационен лист (CDS) на ПРУ за Sandimmun Neoral (от 13 февруари 2012 г.), както и подадени утвърдени проучвания и литературни източници. Използвани са също одобреният основен профил за безопасност (CSP) от последната 13 процедура за поделяне на работата на

ПДБ (ЕЕ/Н/PSUR/0007/001) и Докладът за обществена оценка от педиатричната процедура, подадени в съответствие с член 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Разгледани са редица области на несъответствие в информацията за продукта, както следва:

Точка 4.1 – Терапевтични показания

Показания в областта на трансплантацията

- *Трансплантация на солидни органи:*

В съответствие с цялостната гореспомената стратегия ПРУ предложи текст на показание, който вече е одобрен в предложения вид в националните етикети на 21 страни от ЕС.

СНМР оспори обосновката на ПРУ по отношение включването на конкретни органи трансплантации в показанието. ПРУ се съгласи със СНМР, че в точка 4.1 не трябва да се посочват конкретни органи трансплантации, освен когато употребата е неподходяща. Текстът е преразгледан съобразно с това.

По отношение на лечението на отхвърляне основните проблеми, обсъждани от СНМР, са свързани с преминаването от такролимус, лечението на хуморалната реакция на отхвърляне с циклоспорин и в случай на хронично увреждане на алогофта, тъй като това се разглежда като хронично отхвърляне. СНМР изиска ПРУ да събере всички налични данни относно преминаването към циклоспорин в случай на отхвърляне с всяко друго имуносупресивно средство, не само с такролимус. ПРУ предостави информация по този въпрос; въз основа на подадените данни СНМР се съгласи с ПРУ, че обичайната практика е в случай на отхвърляне да се премине към друго средство. Накрая се дискутира и включването на термина „клетъчно“ отхвърляне, тъй като диагнозата на епизоди на хуморално отхвърляне е спорна. СНМР е на мнение, че въвеждането на Sandimmun Neoral за лечение на отхвърляне е по-подходящо за клетъчно, отколкото за хуморално отхвърляне, въз основа на механизма на действие на CN1. ПРУ се съгласява с позицията на СНМР. Предложеният текст е преразгледан и одобрен съобразно с това.

- *Трансплантация на костен мозък (ТКМ)*

С изключение на Норвегия във всички държави членки е одобрено показанието при трансплантация на костен мозък и GVHD.

Ефикасността на циклоспорин е доказана при реципиенти на костномозъчен трансплантат (КМТ) в осем проучвания, проведени в Европа и САЩ с общо 227 пациенти. Проведени са седем изпитвания за предотвратяване на болестта, предизвикана от реакцията на присадката срещу приемателя (GVHD), едно изпитване за лечение на остра GVHD. ПРУ е на мнение, че ефикасността на циклоспорин при костномозъчна трансплантация и GVHD е добре установена от данните в първоначалното заявление за разрешаване за употреба (ЗРУ), публикуваните клинични проучвания и обширната клинична употреба.

СНМР оспори съотношението полза/риск на циклоспорин при „предотвратяване на отхвърляне на присадката след трансплантация на костен мозък“: СНМР изиска от ПРУ да представи данни, потвърждаващи положително съотношение полза/риск на циклоспорин по отношение на честотата на присаждане на стволови клетки/отхвърляне на присадката, надхвърлящо ползата/риска (П/Р) на подготвителното лечение. В отговора си ПРУ потвърди, че данните от тези проучвания, както и богатият клиничен опит са в подкрепа на показанието „Профилактика на отхвърляне на присадката“ за циклоспорин. СНМР се съгласява с позицията на ПРУ.

В допълнение СНМР изиска също изясняване на П/Р на циклоспорин за предотвратяване на отхвърлянето на присадката след немиелоаблативна трансплантация на стволови клетки; СНМР преразгледа позицията на ПРУ и счете за ненужно уточняването на миелоаблативна

спрямо немиелоаблативна трансплантация на стволови клетки при показанието на циклоспорин.

Накрая СНМР също така изиска от ПРУ да обсъди дали заглавието „*трансплантация на костен мозък*“ трябва да се актуализира на „*алогенна трансплантация на стволови клетки*“, т.е. независимо от източника (различен от реципиента) на стволови клетки и бласти. ПРУ отговори на опасенията на СНМР; СНМР е на мнение, че клиничният опит подкрепя предложените допълнения в показанието. Съобразно с това е одобрен текст.

Нетрансплантационни показания

- *Ендогенен увеит*

Предложеният от ПРУ текст за показанието за увеит и увеит при болест на Бехчет е одобрен в 14 страни от ЕС.

Извършен е преглед на оригиналните досиета на Sandimmun от основни пазари като Франция, САЩ и Обединеното кралство, които съдържа клиничните резултати от общо 15 световни проучвания. Досието на Sandimmun е използвано като основа на прегледа, тъй като досието, подкрепящо одобрението на новата лекарствена форма на циклоспорин (Sandimmun Neoral), се основава на фармакокинетична оценка, която демонстрира еквивалентността между двете лекарствени форми на циклоспорин (лекарствена форма на маслена основа спрямо микроемулсионна лекарствена форма). Проучванията, представени на подновяванията на разрешението за употреба в ЕС, също са проверени и прегледани.

Към момента на подаване на лекарствената форма на маслена основа на циклоспорин, Sandimmun, през 1987 г., е на разположение цялостно обобщение на клиничните данни относно ендогенен увеит (Nussenblatt 1987). С цел да се оцени ефикасността на циклоспорин при лечение на тежък застрашаващ зрението междинен и заден увеит са извършени два вида проучвания, отворено и контролирано маскирано.

СНМР отбеляза, че във всички доклади по-голямата част от пациентите получават полза от лечението с циклоспорин. Въпреки че някои пациенти са получили нежелани лекарствени реакции, най-вече нефротоксичност, хипертония и метаболитни нарушения, СНМР отбелязва, че тези нежелани лекарствени реакции са добре известни и могат да се управляват в зависимост от дозата.

От предоставените данни и друга публикувана информация СНМР заключава, че съотношението полза/риск за циклоспорин при лечение на рефрактерен ендогенен увеит, включително увеит при болест на Бехчет, е положително.

СНМР също така повдигна въпроси по отношение на риска от влошаване на неврологичните прояви на болестта на Бехчет от циклоспорин. Основавайки се на литературни и поддържащи данни, ПРУ е на мнение, че представените данни подкрепят положителното съотношение полза/риск за показанието, но препоръчва при пациенти без неврологични прояви циклоспорин да се използва като системна терапия както за неинфекциозен увеит, така и за очни прояви на болестта на Бехчет. Съобразно с това е одобрен текст.

- *Нефротичен синдром (НС)*

Предложеният от ПРУ текст за показанието за нефротичен синдром е одобрен в 16 страни от ЕС.

Ефикасността на Sandimmun (лекарствена форма на маслена основа на циклоспорин) е доказана в 4 рандомизирани контролирани и 5 неконтролирани проучвания. Клиничните резултати от тези 9 клинични проучвания са анализирани с помощта на обединяване на данните от всички проучвания (контролирани и неконтролирани). Успоредно на тези 9 проведени проучвания се е наложило 2 двойно-слепи плацебо-контролирани многоцентрови проучвания и

1 многоцентрово проучване, сравняващи циклоспорин и циклофосфамид при стероид-резистентни пациенти, да бъдат спрени преждевременно поради липсата на подходящи пациенти, съгласни да получават плацебо или цитостатично средство.

Предоставени са и данни за педиатрични пациенти от контролирани и неконтролирани проучвания. Към момента на подаване като „деца“ са квалифицирани пациенти на максимална възраст 17 години.

С оглед на горния набор от данни СНМР счита, че ефикасността на Sandimmun (лекарствена форма на маслена основа на циклоспорин) е била доказана в 4 рандомизирани контролирани и 5 неконтролирани проучвания, както и в проучвания, провеждани при педиатрични пациенти. Освен това последните изпитвания потвърждават ползата от Sandimmun Neoral при различни форми на нефротичен синдром при деца и възрастни.

СНМР обаче изказва загриженост по отношение на факта, че сегашното показание е твърде общо, като използването при вторичен гломерулонефрит е противоречиво. Поради това СНМР иска ПРУ да обоснове положителното съотношение полза/риск за всички нефротични заболявания с изключение на първичния гломерулонефрит с минимални изменения, първичната фокална сегментна гломерулосклероза или първичния мембранозен гломерулонефрит. СНМР е на мнение, че показанието трябва да бъде ограничено до случаи на първичен гломерулонефрит, както е посочено по-горе. ПРУ се съгласява със становището на СНМР и съобразно с това е одобрен текст.

- *Ревматоиден артрит (РА)*

Предложеният от ПРУ текст за показанието за ревматоиден артрит е одобрено в 13 страни от ЕС.

Обосновката, дадена от ПРУ за предложеното показание, се основава на следните данни: първоначалното основно проучване при активен ревматоиден артрит използва доза от 10 mg/kg/ден, половината от дозата, използвана при трансплантация на солидни органи по това време. Обещаващата полза се измества от бъбречната дисфункция и хипертонията. Впоследствие проучвания, в които се използват по-ниски дози, показват по-добро съотношение риск/полза. Европейски контролирани двойно-слепи изпитвания използват 5 mg/kg/дневно, което позволява низходящо титриране за установяване на максимално допустимата доза. Бъбречна дисфункция над критичния праг, определен като увеличение на креатинина с 30-50% в сравнение с изходните стойности, представлява по-малък проблем, когато се започне с доза от 2,5 mg/kg/ден. В контролните групи е използвано или плацебо, или азатиоприн, или D-пенициламин. Тези данни, заедно с опита с циклоспорин при други заболявания, несвързани с трансплантация, помагат да се разработят четирите основни плацебо-контролирани двойно-слепи Sandimmun (SIM) изпитвания при тежък РА в САЩ и Канада.

ПРУ представя съответно резултатът от клиничната ефикасност на проучванията в САЩ и Канада и след това на европейските проучвания.

Ревматоидният артрит е одобрено терапевтично показание във всички страни от ЕС. Циклоспорин е подробно проучен в няколко клинични изпитвания при пациенти с ревматоиден артрит, при които конвенционалната терапия е неефективна или неподходяща, както и в много публикувани проучвания, съобщаващи използването на циклоспорин при това показание. СНМР е на мнение, че наличните данни потвърждават употребата на циклоспорин в следното показание: „*Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит.*“

- *Псориазис*

Псориазисът е одобрено терапевтично показание във всички страни от ЕС. Въз основа на задълбоченото обобщение на клиничните данни относно псориазиса и справките, предоставени

от ПРУ, СНМР счита направената от ПРУ аргументация за приемлива и следователно се съгласява с текста, предложен от ПРУ.

- *Атопичен дерматит*

ПРУ предлага следния текст за това показание: „*Sandimmun Neoral* е показан при пациенти с тежка форма на атопичен дерматит, когато се изисква системна терапия.“ Предложението от ПРУ текст за показанието за атопичен дерматит е одобрен в 15 страни от ЕС.

Циклоспорин е проучен в няколко клинични изпитвания при атопичен дерматит, въпреки че проучванията чрез съвременни стандарти се считат за малки. В петнадесет страни от ЕС вече се използва точно предложението етикет, а където това не е така, отклоненията не се считат за големи. Поради това, на базата на обобщението на клиничните данни за атопичен дерматит и справките, предоставени от ПРУ, СНМР счита аргументацията на ПРУ за приемлива и следователно се съгласява с гореспоменатия текст.

- *Апластична анемия*

Показанието апластична анемия е одобрено единствено във Франция. Както е записано в протокола от заседанието на предварителното сезиране, проведено на 27 юли 2011 г., по отношение на подхода за хармонизиране на етикета, Агенцията се съгласява с предложението на ПРУ за използване на текста на кратката характеристика на продукта, който е често срещан в по-голямата част от държавите членки, CDS на Sandimmun и Sandimmun Neoral, както са обосновани от прегледа на утвърдени проучвания и литературни източници.

В съответствие с това споразумение в хармонизирания етикет на Sandimmun и Sandimmun Neoral ПРУ не включва показанието за апластична анемия, тъй като това показание е одобрено само в една от 27-те държави членки на ЕС и не е вписано в CDS на Sandimmun и Sandimmun Neoral. СНМР подкрепя това предложение

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

Тази точка съдържа общи части, както и отделни подточки за всяко показание. По-долу се преразглежда цялата точка 4.2, подточка по подточка.

Дозировка:

ПРУ предлага следния текст за дозировката: „*Дозовите диапазони, дадени за перорално приложение, са предназначени да служат единствено като насоки. Дневните дози на Neoral трябва винаги да се дават в два отделни приема.*“ Твърдението на ПРУ „*Дозовите диапазони, дадени за перорално приложение, са предназначени да служат единствено като насоки*“ е одобрено от СНМР. Твърдението „*Дневните дози на Neoral трябва винаги да се дават в два отделни приема.*“ обаче е отчасти одобрено от СНМР, тъй като думата „*винаги*“ трябва да се пропусне (в някои случаи може да е необходимо приложение три пъти дневно).

В допълнение СНМР изисква ПРУ да уточни в кратката характеристика на продукта дали Sandimmun/Sandimmun Neoral трябва да се прилага със или без храна, или дали приложението може да се извърши независимо от едновременния прием на храна. Предвид тесния терапевтичен прозорец за циклоспорин, СНМР изисква ПРУ да обмисли приема на циклоспорин, за да се намали интраиндивидуалната вариабилност. ПРУ признава, че храната повлиява абсорбцията на циклоспорин, както от лекарствената форма на Sandimmun и в по-малка степен от формата на Sandimmun Neoral. В пакета с отговори ПРУ посочва, че абсолютните промени могат да се считат за малки, но с оглед на тесния терапевтичен прозорец за циклоспорин, стандартизиран прием по отношение приема на храна би бил за предпочитане. По тази причина ПРУ се съгласява да преразгледа текста, препоръчвайки Sandimmun Neoral да се прилага по последователен режим по отношение на часа и храненето, както следва: „*Дневните дози на Sandimmun/Sandimmun Neoral винаги трябва да се дават в два отделни*

приема равномерно разпределени през целия ден, приемани по едно и същото време на деня, например, сутрин и вечер. Препоръчително е приложението на Sandimmun Neoral да следва последователен режим по отношение на часа и храненето.“ Този текст е одобрен от СНМР. На последно място, въз основа на факта, че циклоспорин е мощно активно вещество, свързано със сериозни опасения относно безопасността, СНМР е на мнение, че точката „Дозировка“ трябва ясно да посочва, че Sandimmun/Sandimmun Neoral е продукт, който се манипулира от специалисти в рамките на съответната терапевтична област; одобрен и включен е общ текст в точка 4.2 съобразно с това.

Общо наблюдение на дозировката.

СНМР е на мнение, че е липсвало общо съобщение за стойността на мониторинга за ориентиране на дозировката. Този тип информация е в съответствие с КХП на няколко държави членки.

СНМР е загрижен от факта, че ПРУ е предложил различни подходи в предложенията за мониторинг за популациите с трансплантация и тези без извършена трансплантация, игнорирайки измерванията на кръвните нива при показания, които не са свързани с трансплантация. В отговор на искането на СНМР ПРУ коригира информацията чрез добавяне на препоръка за предпазливост към възможностите за мониторинг на кръвните нива за показания, които не са свързани с трансплантация и допълнително подчертава практическите протоколи за показания при трансплантация. Този подход е приемлив за СНМР и съобразно с това са одобрени окончателните текстове в точки 4.2 и 4.4.

Показания в областта на трансплантацията:

ПРУ предлага два различни текста за всеки от параграфите за трансплантация:

- *Трансплантация на солидни органи*

Въз основа на най-често одобрения текст в държавите членки на ЕС и новата версия на основния информационен лист (CDS) на фирмата от 13 февруари 2012 г. ПРУ предлага текст, който вече е одобрен в 13 държави членки на ЕС.

При първоначалните проучвания на Sandimmun са използвани начални дози в диапазона 14-18 mg/kg/ден, които след това са намалени до поддържаща доза в диапазона 6-10 mg/kg/ден. Приложението започва в рамките на 2-20 часа преди операцията. Въз основа на по-високите стойности на C_{max} и AUC, постигнати със Sandimmun Neoral в сравнение със Sandimmun, получените индивидуални дози на Sandimmun Neoral са средно по-ниски в сравнение с тези на Sandimmun. Следователно това подкрепя по-ниските дози, предложени за Sandimmun Neoral в предложената КХП. Тъй като обаче проучванията в оригиналното досие на Sandimmun са стари и базираната на тези данни дозировка следователно е остаряла в сравнение с различните трансплантационни режими, използвани днес, СНМР е на мнение, че дозировката трябва да се регулира чрез мониториране на кръвните нива на циклоспорин. ПРУ се съгласява със становището на СНМР и следователно ревизира текста на дозировката при показанието за трансплантация на солидни органи по съответния начин.

- *Трансплантация на костен мозък*

ПРУ е предоставил обширна информация, включително дозите, използвани в клинични проучвания, които подкрепят одобрението на Sandimmun и Sandimmun Neoral при показанията за костномозъчна трансплантация. След преглед на базата данни, предложената дозировка при показанието за костномозъчна трансплантация, както е одобрена в 16 държави членки на ЕС, е приемлива за СНМР.

Нетрансплантационни показания:

ПРУ предлага нов общ текст за въвеждане на точката за „Нетрансплантационни показания“, като общи препоръки. СНМР се съгласява, че е от значение включването на обща информация, приложима към всички тези показания. СНМР обаче счита, че този параграф трябва да се допълни с препоръки за извършването на по-нататъшни наблюдения, например на чернодробната функция, билирубин, серумни електролити и кръвно налягане, както и че се предпочита използването на скоростта на гломерулна филтрация, определена чрез надежден и възпроизводим метод, а не чрез серумния креатинин. Освен това, в допълнение към засилване мониторинга на бъбречната функция, СНМР е на мнение, че при тези показания е приложим и случайният мониторинг на нивата на циклоспорин в кръвта. Съобразно с това ПРУ предлага текст, който да включва тези препоръки, както е поискано от СНМР.

Накрая ПРУ препоръчва перорално приложение при показания, които не включват трансплантация, поради липса на данни и потенциална опасност от анафилактични реакции при интравенозно приложение; това е прието от СНМР. В случай на по-продължителна невъзможност да се използва перорален циклоспорин обаче трябва да се обмисли прилагане на интравенозна форма на циклоспорин, при условие че се вземат предпазни мерки за приложение на подходяща IV доза. Така за решаване на този въпрос ПРУ предлага текст, който е съгласуван със СНМР.

След този въвеждащ параграф за несвързани с трансплантация показания ПРУ предлага дозировка за всяко такова показание (т.е. ендогенен увеит, нефротичен синдром, ревматоиден артрит, псориазис, atopичен дерматит). Въз основа на оценката на предложението на ПРУ, отговорите на списъка с въпроси, списъка с нерешени проблеми и след обсъжданията на Комитета, СНМР одобрява хармонизиран текст за точка 4.2, съответно за показания, несвързани с трансплантации.

Преминаване от Sandimmun на Sandimmun Neoral

ПРУ предлага текст за препоръки, свързани с преминаването между Sandimmun и Sandimmun Neoral в съответствие с одобрения от 9 страни текст. Тъй като не всички страни имат такъв текст, включен в техните национални етикети и в някои страни е достъпен само Sandimmun Neoral ПРУ препоръчва съкращаване на предложения текст. СНМР се съгласява с този подход и съобразно с това е одобрен преработен текст.

Преминаване между пероралните форми на циклоспорин

Предложеният от ПРУ текст вече е одобрен в 24 страни, а няколко други страни имат много подобна информация. ПРУ счита, че информацията, включена в предложението за хармонизиране на етикета, предоставя съответна информация на предписващия лекар за оптимизиране лечението на пациента. С оглед на опасенията на СНМР ПРУ преглежда и съкращава първоначално предложения текст, стигайки до окончателен текст, който е одобрен от СНМР.

Специални популации

Позовавайки се на точката „нетрансплантационни показания“, по същия начин ПРУ предлага дозировка за всяка от специалните популации (т.е. пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с чернодробно увреждане, педиатрична популация, възрастно население). Въз основа на оценката на предложението на ПРУ, отговорите на списъка с въпроси, списъка с нерешени проблеми и след обсъжданията на Комитета, СНМР съответно одобрява хармонизиран текст за точка 4.2 за специалните популации.

Начин на приложение

ПРУ предлага текста, свързан с метода за перорално приложение, който е одобрен в 12 страни от ЕС. Предложеният текст е приемлив за СНМР.

Точки 4.3 до 4.9 – от „Противопоказания“ до „Предозиране“

Подходът, възприет от ПРУ за постигане на предложената хармонизирана КХП по отношение на точките за безопасността на КХП (точки 4.3 до 4.9), е да се използва като основа най-новата актуализация на основния информационен лист (CDS) на Sandimmun Neoral на ПРУ от 13 февруари 2012 г. (както е обосновано от преглед на подадените утвърдени проучвания и от определени литературни справки) и окончателния основен профил за безопасност (CSP) от последната 13 процедура за поделяне на работата (ПР) на ПДБ (ЕЕ/Н/PSUR/0007/001).

Според насоките на ЕС относно прилагането на резултатите от ПДБ процедурата на ПР, 29-те страни от ЕС са подали, в рамките на 4-месечен срок след пускането на CSP, промяна за прилагане на одобрения CSP. Предвид факта, че през февруари 2011 г. сред общността на ЕС е одобрен хармонизиран етикет чрез 13 процедура на ПР на ПДБ, позицията на ПРУ е да се използва одобрения CSP изцяло (т.е. без никакви допълнителни промени). През ноември 2011 г. е започнат пълен преглед на етикета на фирмата (CDS на двата продукта, Sandimmun и Sandimmun Neoral). В резултат на този пълен преглед CDS са финализирани с дата на издаване 13 февруари 2012 г. В този контекст през февруари 2011 г. от ПРУ е извършено задълбочено сравнение, което одобрява CSP информацията и точките за безопасност на новото издание на CDS. За да се гарантира, че основната информация за безопасността на актуализираните CDS остава в съответствие с одобрената информация за CSP, наскоро включената информация за безопасността в CDS е предложена от ПРУ за разглеждане в одобрения CSP, следователно за хармонизираните точки, свързани с безопасността на КХП на ЕС. По този начин хармонизираният етикет за точката за безопасност на КХП, предложена от ПРУ, се основава на одобрения CSP и подсилен с някоя новодобавена информация от пълния преглед на етикетите на ПРУ (CDS).

СНМР се съгласява с подхода, предприет от ПРУ.

Точка 4.3 – Противопоказания

Както е посочено по-горе, ПРУ предлага следния текст за горепосочения параграф на основата на текстовете, използвани в основния информационен лист (CDS) и основния профил за безопасност (CSP).

Циклоспорин е противопоказан за някои HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), поради CYP3A4 и/или Pgp инхибиторния потенциал на циклоспорин. ПРУ обсъжда необходимостта от противопоказание на статици за циклоспорин и необходимостта от допълнителни противопоказания за други лекарствени продукти/билки.

Според СНМР не се счита, че използването на продукти, съдържащи жълт кантарион (St. John's wort, SJW) за лечение на лека депресия балансира потенциалния риск от остро отхвърляне на трансплантирания орган, причинено от стимулиране от страна на SJW; СНМР изисква въвеждането на противопоказания за това. По отношение на HMG CoA редуктазните инхибитори (статици), СНМР се съгласява, че строго противопоказание не може да бъде оправдано, обаче, информацията в точка 4.4 трябва да се засили.

В допълнение СНМР счита, че субстрати за CYP3A4 и/или P-gp и за които повишените плазмени нива са свързани със сериозни проблеми с безопасността не трябва да се комбинират с циклоспорин (напр. дабигатран етексилат, бозентан, алискирен). ПРУ се съгласява да включи гореспоменатото противопоказание. Одобрен е текст съобразно с това.

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По отношение на параграфите, засягащи *медицинския надзор, лимфоми и други злокачествени заболявания, гериатрия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия и хиперурикемия, специални помощните вещества* ПРУ предлага текстът на CSP да съответства на хармонизирания текст на КХП. СНМР се съгласява с текста, предложен от ПРУ.

По отношение на подточките за *инфекции, бъбречна токсичност и хепатотоксичност, мониторинг на нивата на циклоспорин при трансплантирани пациенти, хипертония, повишени липиди в кръвта, живи атенюирани ваксини и взаимодействия*, от ПРУ са предложени текстове, които активно са обсъждани и преразглеждани по искане на СНМР.

Подобно на точка 4.2 за всяка от подточките за показанията, различни от трансплантация, са обсъдени и договорени текстове между СНМР и ПРУ.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

ПРУ предлага текст за подточките *„Взаимодействия с храни, Лекарствени взаимодействия, Лекарства, които понижават нивата на циклоспорин, Лекарства, които повишават нивата на циклоспорин, Други лекарствени взаимодействия, Препоръки, Педиатрична популация и Други съответни лекарствени взаимодействия.“*

ПРУ предлага текст на CSP като хармонизиращия текст на КХП за всички точки с изключение на допълнителния текст относно взаимодействията с бозентан/амбрисентан и антрациклинови антибиотици.

СНМР не се съгласява с текста, предложен от ПРУ в този раздел. СНМР предоставя на ПРУ подробно предложение с по-ясна структура и съобразно с това предлага преразглеждания на текста. СНМР също така изисква от ПРУ да предостави по-подробна информация, която може да помогне за адаптиране на дозата. Накрая СНМР е на мнение, че по-нататъшни допълнения към списъците на участниците ще бъдат от полза, въз основа на актуализираното проучване. Накрая ПРУ е помолен също да актуализира тази точка с повече информация относно инхибиторния потенциал на циклоспорин върху други транспортери, освен P-gp. ПРУ предоставя исканите данни и разяснения съобразно с това. Одобрен е следователно хармонизиращ текст.

Точка 4.6 – Бременност и кърмене

ПРУ предлага текст, който СНМР одобрява с изключение на един незначителен коментар, който впоследствие е взет предвид от ПРУ. Съобразно с това е одобрен текст.

Точка 4.7 – Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ПРУ предлага текста на КХП да се хармонизира съобразно одобрения CSP. СНМР се съгласява с текста, предложен от ПРУ.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

ПРУ предлага текстове за подточките *Обобщение на профила на безопасност, Дози/Нежелани лекарствени реакции, Инфекции и инфестации и Неоплазми, Други НЛР от опита след пускането на пазара.*

По отношение на подточката *Обобщение на профила на безопасност*, ПРУ предлага включването на цялостно резюме на основните най-често съобщавани нежелани реакции в клиничните изпитвания. СНМР се съгласява с допълнението, предложено от ПРУ.

По отношение на подточките *Дози/Нежелани лекарствени реакции, Инфекции и инфестации и Неоплазми, Други НЛР от опита след пускането на пазара*, ПРУ предлага хармонизиращия текст на КХП да се приведе в съответствие с одобрения CSP. СНМР се съгласява с този подход и свързаните с него текстове, както е предложено от ПРУ.

По отношение на текста, съдържащ се в подточката *Таблично обобщение на НЛР*, ПРУ прави цялостно преразглеждане на таблицата с НЛР и променя много от цифрите на честотата, в

повечето случаи въз основа на факта, че няколко НЛР произхождат от данни след пускането на пазара и за оценката на дадена честота липсва знаменател. Докато преглежда предложението на ПРУ с оглед на насоката на КХП СМНР счита, че категорията „с неизвестна честота“ трябва да се използва само в изключителни случаи. От ПРУ е поискано да се придържа към класификацията според CSP, освен ако не разполага с добре обосновани факти. По-конкретно, като взема предвид данните за честотите на НЛР в клинични изпитвания, СМНР иска ПРУ да посочи причините за определяне на различни честоти в сравнение с тези, които са били изчислени и по този начин са направени предложения по отношение на някои НЛР като *хипергликемия, главоболие, мигрена, коремен дискомфорт и хиперплазия на венците*. ПРУ приема предложението за изменение на НЛР, както се подчертава от СМНР.

Въведени са и други промени, включително няколко предложени понижени позиции; СМНР е поискал обосновки, които впоследствие са предоставени от ПРУ. В допълнение, ПРУ уточнява, както е поискано, защо конюнктивит, депресия и загуба на слуха не са включени в таблицата на НЛР.

ПРУ е предложил съответно преработен текст, който СМНР одобрява.

Накрая в тази точка ПРУ предлага две допълнения към нея, под формата на две нови подточки *Остра и хронична нефротоксичност* и *Педиатрична популация*. Тези параграфи не са включени в CSP. СМНР е на мнение, че включването на предложения текст е от значение и поради това СМНР се съгласява с текста, както е предложен от ПРУ.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Предложеният от ПРУ текст е в съответствие с предприетата цялостна стратегия за предлагане на хармонизиран текст въз основа на най-често одобрения етикет в общността на ЕС. Следователно СМНР се съгласява с подхода, предприет от ПРУ. СМНР обаче счита, че данните за употреба при деца с нефротичен синдром трябва да бъдат включени в категорията *Педиатрична популация*. Този въпрос е засегнат от ПРУ и текстът е одобрен.

В допълнение, СМНР иска ПРУ да предостави ясна обосновка за малко по-различното описание на фармакодинамичната точка при Sandimmun (както за пероралната, така и за инжекционната форма) спрямо Sandimmun Neoral вариантите на КХП. ПРУ се съгласява да коригира това и предлага текст за Sandimmun и Sandimmun Neoral, който е приемлив за СМНР.

Точка 5,2 – Фармакокинетични свойства

ПРУ предлага текстове за подточките „Абсорбция, Разпределение, Биотрансформация и Елиминиране, Специални популации и Педиатрична популация.“ въз основа на хармонизиран текст, вече одобрен в 13 страни от ЕС. Предложеният от ПРУ текст е в съответствие с предприетата цялостна стратегия за предлагане на хармонизиран текст въз основа на най-често одобрения етикет в общността на ЕС. Това е одобрено от СМНР с изключение на някои искания за разяснения, които впоследствие са предоставени от ПРУ с подкрепящи данни.

ПРУ посвещава цялата подточка на сравнение между Sandimmun и Sandimmun Neoral. Това е подкрепено, тъй като представлява интерес в страните, където се използват двете форми.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

ПРУ предлага текст, който е одобрен в 18 до 24 държави членки, в зависимост от подточките. Въпреки че предложеният текст вече е одобрен в повечето страни от ЕС, СМНР счита, че е необходима някаква структурна промяна на текста. Освен това, тъй като от неклинична гледна точка циклоспорин е добре познато съединение, СМНР иска ПРУ да заличи параграфа относно клиничните данни за безопасност за развитие на злокачествено заболяване.

ПРУ разгледа въпросите, повдигнати от СНМР, и предложи окончателен текст за тази точка, с който СНМР се съгласи.

Точка 6.3 – Срок на годност

СНМР изиска ПРУ да изясни несъответствието в периода, представен като срок на годност; СНМР има опасения относно различните периоди на срока на годност. ПРУ обясни, че периодите, определящи срока на годност, не са хармонизирани, и предложи да се следва най-безопасния подход спрямо Sandimmun (да се определи 36-месечен период) и последният намален период за Sandimmun Neoral, който е одобрен в ЕС чрез процедура за промяна. СНМР се съгласи с предложението на ПРУ.

Точка 6.4 – Специални условия на съхранение

ПРУ потвърди, че условията за съхранение в КХП на Sandimmun Neoral меки желатинови капсули и перорални разтвори вече са приведени в съответствие с изискванията, посочени в ръководството на Декларацията за условията на съхранение (СРМР/QWP/609/96/Рев. 2 от 19 ноември 2007 г.).

Препоръка

В заключение, въз основа на оценката на предложението на ПРУ, отговорите на списъка с въпроси, списъка с нерешени проблеми и след обсъжданията на Комитета, СНМР прие хармонизирани набори от документи на листовката за различните представяния на Sandimmun Neoral и свързани с него имена.

Въз основа на гореизложеното СНМР счита, че съотношението полза/риск на Sandimmun Neoral е благоприятно и че хармонизираната листовка трябва да бъде одобрена.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиран на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

СНМР препоръча изменение на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Sandimmun и свързани с него имена (вж. Приложение I).