

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Sandimmun Neoral i povezanih naziva (vidjeti Dodatak I)

Sandimmun Neoral je mikroemulziona formulacija ciklosporina. Ciklosporin je snažno imunosupresivno sredstvo, koje se koristi u transplantaciji ljudskih organa i koštane srži kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, te u slučaju bolesti presatka protiv primatelja (GVHD, engl. Graft Versus Host Disease). Ciklosporin se koristi, također, za niz stanja za koja je poznato da su, ili se mogu smatrati, autoimunog porijekla (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, reumatoidni artritis, psorijaza i atopički dermatitis).

U usporedbi s lijekom Sandimmun (formulacija ciklosporina na bazi ulja), Sandimmun Neoral (mikroemulgirana formulacija) pruža poboljšanu linearnost doze izlaganja ciklosporinu, konzistentniji profil apsorpcije te je manje podložan utjecaju istovremenog unosa hrane i diurnalnog ritma. Sveukupno, ova svojstva rezultiraju manjom varijabilnošću unutar bolesnika u farmakokinetici ciklosporina, te snažnijom korelacijom između najnižih koncentracija i ukupnog izlaganja. Zbog ovih dodatnih prednosti, lijek Sandimmun Neoral može se uzimati nezavisno od obroka. Nadalje, lijek Sandimmun Neoral pruža ujednačenije izlaganje ciklosporinu tijekom cijelog dana te od jednog dana do drugog na temelju režima održavanja.

Lijek Sandimmun Neoral registriran je prvi put u Njemačkoj u veljači 1993. godine i dostupan je u EU kao 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg mekane želatinaste kapsule i 100 mg/ml oralna otopina. Registracija lijeka Sandimmun Neoral temeljila se na podacima o djelotvornosti i sigurnosti iz kliničkih ispitivanja provedenih s formulacijama na bazi ulja (Sandimmun), koje su po prvi put registrirane u Švicarskoj u prosincu 1982. godine. Dodatna farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja, kao i neklinička ispitivanja provedena su s lijekom Sandimmun Neoral kako bi se potvrdila registracija lijeka.

Lijekovi Sandimmun i Sandimmun Neoral registrirani su u Europskoj uniji putem nacionalnih postupaka. Lijek Sandimmun Neoral dostupan je kao Sandimmun Neoral mekane želatinaste kapsule (10 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg), te Sandimmun Neoral oralna otopina, 100 mg/ml. Lijek Sandimmun dostupan je kao Sandimmun mekane želatinaste kapsule (25 mg, 50 mg i 100 mg), Sandimmun oralna otopina, 100 mg/ml, te Sandimmun koncentrat za otopinu za infuziju, 50 mg/ml. Sve jačine i farmaceutski oblici nisu registrirani u svakoj državi. Nadalje, sve indikacije nisu odobrene u svakoj državi.

U listopadu 2010. godine, lijek Sandimmun Neoral uvršten je u popis lijekova za usklađivanje Sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC), što je zatražio CMD(h) u skladu sa člankom 30.(2) Direktive 2001/83/EZ, s dopunama. Zbog različitih nacionalnih odluka koje su donijele države članice u vezi s odobrenjem lijeka Sandimmun Neoral (i povezanim nazivima), Europska Komisija (EK) obavijestila je tajništvo EMA/CHMP o službenom upućivanju prema članku 30.(2) Direktive 2001/83/EZ, s dopunama, kako bi se uklonile razlike između nacionalno odobrenih Sažetaka opisa svojstava lijeka za lijek Sandimmun Neoral diljem područja EU/EEA.

- **Klinički aspekti**

Da bi se postigli usklađeni Sažetci opisa svojstava lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet upotrijebio je formulacije, koje su uobičajene za nacionalne Sažetke opisa svojstava lijeka u većini država članica, i Listu ključnih podataka (CDS, engl. Core Data Sheet) nositelja odobrenja za lijek Sandimmun Neoral (od dana 13. veljače 2012. godine), kao i dostavljena naslijeđena ispitivanja te bibliografske reference. Također su korišteni usuglašeni Sigurnosni profil lijeka (CSP, engl. Core Safety Profile) iz posljednjeg 13. postupka podjele posla za Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR) (EE/H/PSUR/0007/001) i javno izvješće o ocijeni za pedijatrijska ispitivanja dostavljano u skladu sa člankom 45. (CZ/W/04/pdWS/01,2010.).

Smatra se da je u informacijama o lijeku neusuglašen sljedeći niz područja:

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Transplantacijske indikacije

- *Transplantacija organa:*

U skladu sa cjelokupnom prethodno navedenom strategijom, nositelj odobrenja predložio je formulaciju, koja je već odobrena kako je predloženo na 21 nacionalnoj naljepnici za EU.

CHMP ispitaio je opravdanje nositelja odobrenja u vezi s navođenjem transplantacija specifičnih organa u indikaciji. Nositelj odobrenja suglasan je sa CHMP-om da nije potrebno navoditi transplantacije specifičnih organa u djelu 4.1, osim ako isti nije primjeren za uporabu. Formulacija je ponovno pregledana prema tome.

S obzirom na liječenje odbacivanja, CHMP izrazio je najveću zabrinutost u vezi s prebacivanja s takrolimusa, liječenja humoralnog odbacivanja sa ciklosporinom, te u slučaju kronične ozljede aloprestka, s obzirom da se to smatra kroničnim odbacivanjem. CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da prikupi sve dostupne podatke o prelasku na ciklosporin u slučaju odbacivanja bilo kojeg drugog imunosupresivnog lijeka, a ne samo takrolimusa. Nositelj odobrenja udovoljio je ovom zahtjevu. Na temelju dostavljenih podataka, CHMP složio se s nositeljem odobrenja da je uobičajena praksa promijeniti lijek u slučaju odbacivanja. Naposljetku, raspravljano je i o uključivanju pojma „*stanično*“ odbacivanje s obzirom da je dijagnoza epizoda humoralnog odbacivanja kontroverzna. Na temelju mehanizma djelovanja CNI-a, mišljenje je CHMP-a da je uvođenje lijeka Sandimmun Neoral u liječenje odbacivanja najprimjerenije za stanično, a ne za humoralno odbacivanje. Nositelj odobrenja suglasan je s mišljenjem CHMP-a. Predložena formulacija je pregledana i prema tome usuglašena.

- *Transplantacija koštane srži*

Sve države članice, izuzev Norveške, odobrile su transplantaciju koštane srži i GVHD kao indikacije za lijek.

Djelotvornost ciklosporina dokazana je u primatelja transplantata koštane srži u osam ispitivanja provedenih u Europi i SAD-u na ukupno 227 bolesnika. Sedam ispitivanja provedeno je za prevenciju bolesti presatka protiv primatelja (GVHD), te jedno ispitivanje za liječenje akutnog GVHD-a. Mišljenje je nositelja odobrenja da je djelotvornost ciklosporina u transplantaciji koštane srži i GVHD-a dobro utvrđena na temelju podataka iz izvornog zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, objavljenih kliničkih ispitivanja i opsežne kliničke uporabe.

No, CHMP je izrazio sumnju u omjer koristi i rizika ciklosporina za „*prevenciju odbacivanja presatka nakon presađivanja koštane srži*“: CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da dostavi podatke kojima se potvrđuje pozitivan omjer koristi i rizika ciklosporina u smislu učestalosti uspješnog presađivanja matičnih stanica u koštanu srž udomitelja/neuspješnog presađivanja koje premašuje omjer koristi/rizika za kondicionirano liječenje. U svojem odgovoru, nositelj odobrenja potvrdio je da podaci ovih ispitivanja kao i opširna klinička iskustva potvrđuju indikaciju „*prevencija odbacivanja presatka*“ za ciklosporin. CHMP suglasan je s mišljenjem nositelja odobrenja. Nadalje, CHMP zatražio je pojašnjenje omjera koristi i rizika za ciklosporin u prevenciji odbacivanja presatka nakon nemiloablacijske transplantacije matičnih stanica; CHMP pregledao je stav nositelja odobrenja te smatra nepotrebnim da se specificira mijeloablacijska transplantacija u odnosu na nemijeloablacijsku transplantaciju matičnih stanica u indikaciji za ciklosporin.

Naposljetku, CHMP je također zatražio od nositelja odobrenja da pojasni hoće li se naslov „*transplantacija koštane srži*“ ažurirati tako da glasi „*transplantacija alogenih matičnih stanica*“, odnosno nezavisno od izvora (koji je nije primatelj) matičnih stanica i blasta. Nositelj odobrenja udovoljio je zahtjevu CHMP-a. Mišljenje je CHMP-a da kliničko iskustvo podupire predložene dopune u indikaciji. Formulacija je usuglašena prema tome.

Netransplantacijske indikacije

- *Endogeni uveitis*

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju indikacije za uveitis i Behçetov uveitis koja je odobrena u 14 država EU.

Proveden je pregled izvornih dosjea lijeka Sandimmun za veća tržišta, poput Francuske, SAD-a i Ujedinjenog Kraljevstva, koji sadrže kliničke rezultate ukupno 15 globalnih ispitivanja. Dosje lijeka Sandimmun upotrijebljen je kao osnova za pregled s obzirom da je dosje, koji podržava odobrenje nove formulacije ciklosporina (Sandimmun Neoral), bio temeljen na farmakokinetičkoj evaluaciji koja je dokazala ekvivalenciju 2 oblika ciklosporina (formulacije na bazi ulja u odnosu na mikoemulgiranu formulaciju). Također su provjerena i pregledana ispitivanja predstavljena prilikom obnova odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU.

U trenutku podnošenja formulacije ciklosporina na bazi ulja, lijeka Sandimmun, 1987. godine dostupan je bio sažetak opsežnih kliničkih podataka o endogenosnom uveitisu (Nussenblatt 1987). Provedena su dva tipa ispitivanja, otvoreno i kontrolirano maskirano, da bi se ocijenila djelotvornost ciklosporina u liječenju teškog intermedijarnog uveitisa koji ugrožava vid i posteriornog uveitisa. CHMP smatra da je u svim izvješćima većina bolesnika imala koristi od liječenja ciklosporinom. Iako su pojedini bolesnici iskusili nuspojave, većinom nefrotoksičnost, hipertenziju i metaboličke poremećaje, CHMP smatra da su ove nuspojave dobro poznate te da se njima može upravljati na način koji ovisi o dozi.

Na temelju dostavljenih podataka i drugih objavljenih podatak, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za ciklosporin u liječenju endogenog refraktornog uveitisa, uključujući Behçetov uveitis, pozitivan.

CHMP je također postavio pitanje u vezi s rizikom od pogoršanja neurološke manifestacije Behçetove bolesti povezanim s uzimanjem ciklosporina. Na temelju literature i potkrjepljujućih podataka, mišljenje je nositelja odobrenja da prezentirani podaci potkrjepljuju pozitivan omjer koristi i rizika indikacije jer preporučaju primjenu ciklosporina kao sistemne terapije za neinfektivan uveitis i očnu manifestaciju Behçetove bolesti u bolesnika bez neuroloških manifestacija. Prema tome formulacija je usuglašena.

- *Nefrotski sindrom (NS)*

Formulacija indikacije za nefrotski sindrom predložena od strane nositelja odobrenja odobrena je u 16 država EU.

Djelotvornost lijeka Sandimmun (formulacija ciklosporina na bazi ulja) dokazana je u 4 randomizirana kontrolirana i 5 nekontroliranih ispitivanja. Klinički rezultati ovih 9 kliničkih ispitivanja analizirani su ispitivanjem podataka iz svih ispitivanja (kontroliranih i nekontroliranih). Paralelno s ovih 9 provedenih ispitivanja, zbog manjka odgovarajućih bolesnika suglasnih s primanjem placeba ili citostatičnog lijeka morala su prijevremeno biti prekinuta 2 dvostruka slijepa placebo kontrolirana multicentrična ispitivanja i 1 multicentrično ispitivanje, u kojima je uspoređen ciklosporin sa ciklofosfamidima u bolesnika otpornih na steroide.

Dostavljeni su i pedijatrijski podaci iz kontroliranih i nekontroliranih ispitivanja. U trenutku podnošenja, bolesnici u dobi od maksimalno 17 godina kvalificirani su kao „djeca“.

S obzirom na prethodno naveden skup podataka, CHMP smatra da je djelotvornost lijeka Sandimmun (formulacije ciklosporina na bazi ulja) dokazana u 4 randomizirana i 5 kontroliranih ispitivanja, kao i u ispitivanjima provedenima u pedijatrijskih bolesnika. Nadalje, posljednja su istraživanja potvrdila koristi lijeka Sandimmun Neoral u slučaju različitih oblika nefrotskog sindroma u djece i odraslih.

No, CHMP izrazio je zabrinutost zbog činjenice da su trenutne indikacije preširoke s obzirom da je uporaba za sekundarni glomerulonefritis kontroverzna. Stoga je CHMP zatražio od nositelja odobrenja da opravda pozitivne koristi za sva nefrotska stanja izuzev primarnog minimalno promijenjenog glomerulonefritisa, primarnog fokalnog segmentalnog glomeruloskleroze ili primarnog membranoznog glomerulonefritisa. Mišljenje je CHMP-a da se indikacija mora ograničiti na slučajeve primarnog glomerulonefritisa, kako je prethodno navedeno. Nositelj odobrenja suglasan je s mišljenjem CHMP-a, te je prema tome usuglašena formulacija.

- *Reumatoidni artritis (RA)*

Formulacija indikacije za reumatoidni artritis predložena od strane nositelja odobrenja odobrena je u 13 država EU.

Logička podloga koju je naveo nositelj odobrenja za predloženu indikaciju temelji se na sljedećim podacima: prvotno pilot ispitivanje za aktivan reumatoidni artritis koristilo je dozu od 10 mg/kg/danu, od čega je pola doze korišteno u transplantaciji organa u tom trenutku. Obećavajuća korist bila je nadoknada renalne disfunkcije i hipertenzije. Naknadno, ispitivanja koja su koristila manje doze pokazala su bolji omjer koristi i rizika. Europska kontrolirana dvostruka slijepa istraživanja koristila su 5 mg/kg/d što je omogućilo silaznu titraciju da bi se utvrdila maksimalna podnošljiva doza. Renalna disfunkcija preko kritičnoga praga, definirana kao kreatinin povećan za 30-50% u odnosu na osnovnu vrijednost, bila je manji problem prilikom početne doze od 2.5 mg/kg/dnevno. Kontrolne su grupe koristile placebo, azatioprin ili D-penicilamin. Ovi podaci, zajedno s iskustvom u liječenju ciklosporinom u drugih netransplantacijskih bolesti, pomogli su pri dizajniranju četiri pivotalna placebo kontrolirana dvostruko slijepa istraživanja lijeka Sandimmun (SIM) za teški reumatoidni artritis u SAD-u i Kanadi.

Nositelj odobrenja predstavio je ishod kliničke djelotvornosti američkih i kanadskih ispitivanja, te zatim europskih ispitivanja.

Reumatoidni artritis jest odobrena terapijska indikacija u svim državama EU. Ciklosporin je opsežno ispitan u nekoliko kliničkih istraživanja u bolesnika s reumatoidnim artritismom, u kojih je konvencionalna terapija bila neučinkovita ili neprimjerena, kao i u mnogim objavljenim ispitivanjima, u kojima je prijavljena primjena ciklosporina za ovu indikaciju. Mišljenje je CHMP-a da dostupni podaci potvrđuju uporabu ciklosporina za sljedeće indikacije: „*Liječenje teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa.*“

- *Psorijaza*

Psorijaza je odobrena terapijska indikacija u svim državama EU. Na temelju sažetka opsežnih kliničkih podataka za psorijazu i referenci dostavljenih od strane nositelja odobrenja, CHMP smatra argumentaciju iznijetu od strane nositelja odobrenja prihvatljivom te se stoga slaže s formulacijom, koju je predložio nositelj odobrenja.

- *Atopički dermatitis*

Nositelj odobrenja predložio je sljedeću formulaciju za ovu indikaciju: „*Sandimmun Neoral indiciran je u bolesnika s teškim atopičkim dermatitisom kada je potrebna sistemna terapija.*“ Formulacija indikacije za atopički dermatitis predložena od strane nositelja odobrenja odobrena je u 15 država EU.

Ciklosporin je ispitan u nekoliko kliničkih istraživanja za atopički dermatitis, iako se prema modernim standardima ova ispitivanja smatraju malima. 15 država EU već ima točno predložene naljepnice, a devijacije se ne mogu smatrati velikima u slučaju onih koje nemaju. Stoga, na temelju sažetka kliničkih podataka o atopičkom dermatitisu i referencama navedenima od strane nositelja odobrenja, CHMP smatra argumentaciju iznijetu od strane nositelja odobrenja prihvatljivom te se stoga slaže s formulacijom, koju je predložio nositelj odobrenja.

- *Aplastična anemija*

Indikacija aplastične anemije odobrena je samo u Francuskoj. Prema zabilježenom zapisniku sastanka prije upućivanja održanog 27. srpnja 2011. godine, u vezi s pristupom usklađivanju naljepnica, Agencija se složila s prijedlogom nositelja da se upotrijebi formulacija sažetka opisa svojstava lijeka koja je uobičajena u većini država članica, CDS-ovi lijekova Sandimmun i Sandimmun Neoral kako je opravdano pregledom naslijeđenih ispitivanja i bibliografskim referencama.

U skladu s ovim argumentom, nositelj odobrenja nije uvrstio indicaciju aplastične anemije u usklađenu naljepnicu za lijekove Sandimmun i Sandimmun Neoral, s obzirom da je indicacija odobrena samo u jednoj od 27 država članica, te da nije navedena u CDS-u lijekova Sandimmun i Sandimmun Neoral. CHMP je potvrdio ovaj prijedlog.

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Ovaj dio sadrži opće dijelove kao i zasebne poddijelove za svaku indicaciju. U niže navedenom tekstu pregledan je cijeli dio 4.2, poddio po poddio.

Doziranje:

Nositelj odobrenja predložio je sljedeću formulaciju za doziranje: *„Rasponi doze navedeni za oralnu primjenu predviđeni su samo kao smjernice. Dnevne doze lijeka Neoral moraju se uzimati uvijek u dvije podijeljene doze.“* CHMP potvrdio je izjavu nositelja odobrenja *„Rasponi doze navedeni za oralnu primjenu predviđeni su samo kao smjernice“*. No, CHMP djelomično je potvrdio izjavu *„Dnevne doze lijeka Neoral moraju se uzimati uvijek u dvije podijeljene doze“*, s obzirom da riječ *„uvijek“* treba biti izostavljena (u određenim je slučajevima potrebno uzimati lijek tri puta na dan).

Nadalje, CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da u sažetku opisa svojstava lijeka specificira treba li se lijek Sandimmun/Sandimmun Neoral uzimati s hranom ili bez hrane ili može li se lijek uzimati bez obzira na istovremeni unos hrane. Uzimajući u obzir uzak terapijski prozor za ciklosporin, CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da razmotri unos ciklosporina kako bi se smanjila intraindividualna varijabilnost. Nositelj odobrenja priznao je da hrana utječe na apsorpciju ciklosporina iz formulacije lijeka Sandimmun te, u manjoj mjeri, iz formulacije lijeka Sandimmun Neoral. Nositelj odobrenja naveo je u svojem paketu odgovora da se apsolutne promjene mogu smatrati malima, no s obzirom na terapijski prozor ciklosporina, standardizirani unos u vezi s unosom hrane bio bi poželjan kako bi se smanjila intraindividualna varijabilnost. Stoga je nositelj odobrenja suglasan da se formulacija revidira te preporuča da se lijek Sandimmun Neoral mora davati prema konzistentnom rasporedu s obzirom na vrijeme dana i obroke, kako slijedi: *„Dnevne doze lijeka Sandimmun/Sandimmun Neoral trebaju se ~~uvijek~~ uzimati u dvije podijeljene doze koje su podjednako raspoređene tijekom dana, ~~te se~~ uzimaju u isto vrijeme svaki dan, primjerice ujutro i uvečer. Preporuča se da se lijek Sandimmun Neoral uzima prema konzistentnom rasporedu s obzirom na doba dana i obroke.“* CHMP odobrio je ovu formulaciju.

Naposljetku, na temelju činjenica da je ciklosporin potentna djelatna tvar povezana s ozbiljnim sigurnosnim pitanjima, mišljenje je CHMP-a da se u djelu o doziranju mora jasno navesti da je lijek Sandimmun/Sandimmun Neoral proizvod kojim smiju rukovati samo specijalisti u okviru odgovarajućeg terapijskog područja. Opća je formulacija usuglašena i prema tome uključena u dio 4.2.

Opće praćenje doziranja.

Mišljenje je CHMP-a da nedostaje opća poruka o vrijednostima praćenja za vođenje doziranja. Ovaj tip informacije u skladu je sa sažetkom opisa svojstava lijeka nekoliko država članica.

CHMP zabrinut je činjenicom da je nositelj odobrenja predložio različite pristupe za prijedloge praćenja za transplantacijsku i netransplantacijsku populaciju, no da je zanemario mjerenja razine krvi

za netransplantacijske indikacije. Na zahtjev CHMP-a, nositelj odobrenja prilagodio je informacije tako što je dodao napomenu o oprezu za opcije praćenja razine u krvi za netransplantacijske indikacije te dodatno naglasio praktične protokole za transplantacijske indikacije. Ovaj je pristup prihvatljiv CHMP-u, te je prema tome dogovorena konačna formulacija za dijelove 4.2 i 4.4.

Transplantacijske indikacije:

Nositelj odobrenja predložio je dvije različite formulacije za svaki paragraf o transplantaciji:

- *Transplantacija organa*

Na temelju najčešće odobrenog teksta u državama članicama EU i posljednje verzije Liste ključnih podataka pravne osobe (CDS) od dana 13. veljače 2012. godine, nositelj odobrenja predložio je formulaciju koja je odobrena već u 13 država članica EU.

U izvornim ispitivanjima lijeka Sandimmun korištene su početne doze u rasponu od 14-18 mg/kg/dana, te su iste naknadno smanjene na dozu održavanja u rasponu od 6-10 mg/kg/dan. Primjena lijeka započeta je unutar 2-20 sati prije kirurškog zahvata. Na temelju viših vrijednosti C_{max} i AUC postignutih s lijekom Sandimmun Neoral u usporedbi s lijekom Sandimmun, rezultirajuće individualizirane doze lijeka Sandimmun Neoral bile su prosječno niže u usporedbi s lijekom Sandimmun. Stoga, ovo potvrđuje manje doze predložene za lijek Sandimmun Neoral u predloženom sažetku opisa svojstava lijeka. No, s obzirom da su ispitivanja u izvornom dosjeu lijeka Sandimmun stara, stoga je doziranje temeljeno na tim podacima zastarjelo u usporedbi s različitim transplantacijskim režimima koji se danas primjenjuju, mišljenje je CHMP-a da doziranje uvijek treba rukovoditi praćenjem razina ciklosporina u krvi. Nositelj odobrenja suglasan je s mišljenjem CHMP-a, te je prema tome revidirao formulaciju o doziranju za indikaciju transplantacije organa.

- *Transplantacija koštane srži*

Nositelj odobrenja dostavio je opširne informacije, uključujući i doziranja koja se koriste u kliničkim ispitivanjima, a koja su poduprla odobravanje lijekova Sandimmun i Sandimmun Neoral za indikacije transplantacije koštane srži. Nakon pregleda skupa podataka, CHMP prihvatio je predloženo doziranje za indikaciju transplantacije koštane srži odobreno u 16 država članica EU.

Netransplantacijske indikacije:

Kao općenite preporuke, nositelj odobrenja predložio je novu općenitu formulaciju kao uvod u paragraf o netransplantacijskim indikacijama. CHMP složio se da je bitno uključiti opće informacije primjenjive na sve ove indikacije. No, CHMP smatra da se ovaj paragraf mora upotpuniti s preporukama za provođenje daljnjih kontrola, primjerice jetre, bilirubina, elektrolita u krvnom serumu i krvnoga tlaka, te daje se prednost uporabi stope filtracije glomerulara utvrđene pouzdanim metodama koje se mogu reproducirati, a ne kreatininu u serumu. Nadalje, uz pojačanje praćenja funkcije bubrega, mišljenje je CHMP-a da je povremeno praćenje razina ciklosporina u krvi također bitno za ove indikacije. Prema tome, nositelj odobrenja predložio je formulaciju kako bi se uključile ove preporuke zatražene od strane CHMP-a.

Naposljetku, nositelj odobrenja preporučio je oralnu primjenu za netransplantacijske indikacije uslijed manjka podataka i potencijalnog rizika od anafilaktičke reakcije s intravenoznom primjenom; CHMP je to potvrdio. No, u slučaju duže odgođene nemogućnosti primjene oralnog ciklosporina, potrebno je razmotriti intravenoznu primjenu ciklosporina, ukoliko su poduzete mjere za primjenu primjerene intravenozne doze. No, nositelj odobrenja predložio je formulaciju, a CHMP je suglasan da se oslovi ovo pitanje.

Nadalje, uz ovaj uvodni paragraf o netransplantaciji, nositelj odobrenja predložio je doziranje za svaku netransplantacijsku indikaciju (primjerice endogeni uveitis, nefrotski sindrom, reumatoidni artritis, psorijazu, atopički dermatitis). Na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja, Odgovora na

popis pitanja (LoQ, engl. List of Questions), Odgovora na popis neriješenih problema (LoOI, engl. List of Outstanding Issues) te po završetku rasprave Povjerenstva, CHMP usuglasio je prema tome usklađenu formulaciju djela 4.2 za netransplantacije.

Prebacivanje bolesnika s lijeka Sandimmun na lijek Sandimmun Neoral

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju za preporuke vezane uz prebacivanje između lijeka Sandimmun i lijeka Sandimmun Neoral u skladu s odobrenom formulacijom u 9 država. S obzirom da sve države nisu uključile takav tekst u svoje nacionalne naljepnice, te je u pojedinim državama dostupan samo lijek Sandimmun Neoral, nositelj odobrenja preporučio je skraćivanje predloženog teksta. CHMP bio je suglasan s ovim pristupom, te je naknadno usuglašena revidirana formulacija.

Prebacivanje bolesnika između oralnih formulacija ciklosporina

Formulacija, koju je predložio nositelj odobrenja, već je odobrena u 24 države, a nekoliko drugih država imaju slične informacije. Nositelj odobrenja smatra da informacije uključene u predloženoj usklađenoj naljepnici pružaju dovoljno informacija propisivaču za optimiziranje upravljanja bolesnikom. No, s obzirom na zabrinutost CHMP-a, nositelj odobrenja revidirao je i skratio prvotno predloženi tekst, što je rezultiralo završnom formulacijom, koju je CHMP potvrdio.

Posebne populacije

Referirajući se na dio o „netransplantacijskim indikacijama“, nositelj odobrenja predložio je, također, doziranje za svaku posebnu populaciju (primjerice bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnike s oštećenjem jetre, pedijatrijsku populaciju, stariju populaciju).

Na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja, Odgovora na popis pitanja (LoQ, engl. List of Questions), Odgovora na popis neriješenih problema (LoOI, engl. List of Outstanding Issues) te po završetku rasprave Povjerenstva, CHMP usuglasio je prema tome usklađenu formulaciju djela 4.2 za posebne populacije.

Metoda primjene

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju povezanu s metodom oralne primjene, koja je odobrena u 12 država EU. CHMP prihvatio je predloženu formulaciju.

Dijelovi 4.3 do 4.9 – od „Kontraindikacija“ do „Predoziranja“

Pristup kojeg je odabrao nositelj odobrenja da bi postigao predloženo usklađenje sažetaka opisa svojstava lijeka s obzirom na sigurnosne dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (dijelovi 4.3 do 4.9) upotrijebljen je kao osnova za najnoviju obnovljenu Listu ključnih podataka (CDS, engl. Core Data Sheet) nositelja odobrenja za lijek Sandimmun Neoral, od dana 13. veljače 2012. godine (kako je opravdano pregledom dostavljenih naslijeđenih ispitivanja i identificiranim bibliografskim referencama) te završnog Sigurnosnog profila lijeka (CSP, Core Safety Profile) iz posljednjeg 13. postupka podjele posla za Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR) (WS) (EE/H/PSUR/0007/001).

Sukladno smjernicama EU za primjenu ishoda postupka PSUR WS, 29 europskih država dostavilo je varijaciju za primjenu usuglašenog CSP-a unutar vremenskog roka od 4 mjeseca nakon izdavanja CSP-a. S obzirom na činjenicu da je usklađena naljepnica dogovorena unutar Europske zajednice u veljači 2011. godine putem postupka PSUR 13 WS, stav nositelja odobrenja je da upotrijebi usuglašeni CSP u cijelosti (odnosno bez daljnjih izmjena). U studenom 2011. godine pokrenut je detaljan pregled naljepnice pravne osobe (CDS-ovi za oba lijeka Sandimmun i Sandimmun Neoral). Ishod ovog pregleda je bio da su oba CDS-a završena i izdana dana 13. veljače 2012. godine. U tom kontekstu, nositelj odobrenja proveo je cjelovitu usporedbu informacija CSP-a usuglašenog u veljači 2011. godine i sigurnosnih dijelova novo izdanog CDS-a. Da bi se osiguralo da su sigurnosne informacije o lijeku (engl. Core Safety Information) ažuriranih CDS-ova u skladu s usuglašenim

informacijama CSP-a, nositelj odobrenja predložio je da se sigurnosne informacije, koje su posljednje uvrštene u CDS, razmotre za uvrštavanje u usuglašeni CSP, te slijedom toga i za usklađene dijelove sažetka opisa svojstava lijeka za EU povezanih sa sigurnošću. Stoga, usklađene naljepnice za sigurnosne dijelove sažetka opisa svojstava lijeka, koje je predložio nositelj odobrenja, temelje se na usuglašenom CSP-u i dopunjene su određenim posljednjim dodanim informacijama iz cjelokupnog pregleda naljepnica nositelja odobrenja (CDS).

CHMP suglasan je s pristupom nositelja odobrenja.

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Kako je prethodno navedeno, nositelj odobrenja predložio je sljedeću formulaciju za prethodno navedeni paragraf na temelju formulacije korištene u CDS-u i CSP-u.

Ciklosporin je kontraindiciran za određene inhibitore HMG-CoA reduktaze (statine) zato što je ciklosporin potencijalni inhibitor CYP3A4 i/ili P-glikoproteina. Nositelj odobrenja raspravio je potrebu kontraindikacije statina za ciklosporin i potrebu danjih kontraindikacija za ostale lijekove/biljne lijekove.

CHMP smatra da primjena lijekova koji sadrže *hypericum perforatum* (Gospinu travu) u liječenju blage depresije nije uzeta u obzir za poništavanje mogućeg rizika akutnog odbacivanja organa uzrokovanog indukcijom Gospine trave. CHMP zatražio je prema tome uvrštavanje kontraindikacije. No, u vezi s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statina), CHMP je suglasan da se stroge kontraindikacije ne mogu jamčiti, no, informacije u dijelu 4.4 moraju se postrožiti. Nadalje, CHMP smatra da se supstrati za CYP3A4 i/ili P-glikoprotein, a za koje se povišene razine plazme povezuju s ozbiljnim sigurnosnim problemima, ne smiju kombinirati sa ciklosporinom (odnosno dabigatran eteksilatom, bosentanom, aliskirenom). Nositelj odobrenja pristao je uvrstiti prethodno spomenutu kontraindikaciju. Prema tome usuglašena je formulacija.

Dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U vezi s paragrafima koji se tiču *Liječničkog nadzora, Limfoma i drugih malignosti, Gerijatrije, Hiperkalemije, Hipomagnezemije i Hiperurikemije, Posebnih pomoćnih tvari*, nositelj odobrenja predložio je formulaciju CSP-a koja je usklađena s tekstom sažetka opisa svojstava lijeka. CHMP suglasan je s formulacijom koju je predložio nositelj odobrenja.

U vezi s poddijelovima o *infekcijama, renalnoj toksičnosti i hepatotoksičnosti, praćenju razina ciklosporina u transplantacijskih bolesnika, hipertenziji, povišenim lipidima u krvi, živim atenuiranim cjepivima i interakcijama*, nositelj odobrenja predložio je formulacije, koje su detaljno raspravljane i razmotrene na zahtjev CHMP-a.

Slično kao u slučaju djela 4.2, CHMP i nositelj odobrenja raspravili su i usuglasili formulacije za svaki poddio za različite netransplantacijske indikacije.

Dio 4.5 - Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju za poddio „*Interakcije s hranom, Interakcije s lijekovima, Lijekovi koji smanjuju razinu ciklosporina, Lijekovi koji povećavaju razinu ciklosporina, Druge značajne interakcije s lijekovima, Preporuke, Pedijatrijska populacija i Druge relevantne interakcije s lijekovima.*“

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju CSP-a u skladu s usklađenim tekstom sažetka opisa svojstava lijeka za sve dijelove izuzev za dodatni tekst u vezi s interakcijama s bosentanom/ ambrisentanom i antraciklinskim antibioticima.

CHMP nije suglasan s formulacijom koju je predložio nositelj odobrenja u ovom dijelu. CHMP dostavio je nositelju odobrenja detaljne prijedloge jasnije strukture te je prema tome predložio revizije teksta. CHMP također je zatražio od nositelja odobrenja da dostavi detaljnije informacije, koje mogu pomoći pri prilagođavanjima doze. Naposljetku, mišljenje je CHMP da daljnja uvrštavanja na popise interakcijskih lijekova mogu biti od značaja na temelju ažuriranog ispitivanja. U konačnici od nositelja odobrenja zatraženo je da ažurira ovaj dio s više informacija u vezi inhibitorskog potencijala ciklosporina na druge transportere, uz P-glikoprotein. Prema tome, nositelj odobrenja dostavio je zatražene podatke i pojašnjenja. Stoga je usuglašena usklađena formulacija.

Dio 4.6 - Trudnoća i dojenje

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju, s kojom je CHMP suglasan, uz iznimku manjeg komentara, kojeg je nositelj odobrenja naknadno uzeo u obzir. Prema tome, formulacija je usuglašena.

Dio 4.7 - Učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nositelj odobrenja predložio je usklađivanje teksta sažetka opisa svojstava lijeka zajedno s dogovorenim CSP. CHMP složio se s formulacijom koju je predložio nositelj odobrenja.

Dio 4.8 - Nuspojave

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju za poddijelove *Sažetak sigurnosnog profila, Doze/nuspojave, Infekcije i infestacije, te Neoplazme i Druge nuspojave na temelju iskustva primjene lijeka nakon stavljanja u promet.*

S obzirom na poddio *Sažetak sigurnosnog profila*, nositelj odobrenja predložio je cjelokupan sažetak glavnih nuspojava, koje su najčešće prijavljivane u kliničkim istraživanjima. CHMP složio se s dodatkom kojeg je predložio nositelj odobrenja.

S obzirom na poddijelove *Doze/nuspojave, Infekcije i infestacije i Neoplazme, Druge nuspojave na temelju iskustva primjene lijeka nakon stavljanja u promet*, nositelj odobrenja predložio je usklađivanje usklađenog teksta sažetka opisa svojstava lijeka s usuglašenim CSP-om. CHMP suglasan je s ovim pristupom i povezanom formulacijom u skladu s prijedlogom nositelja odobrenja.

U vezi s formulacijom sadržanom u poddijelu *Tabularan sažetak nuspojava*, nositelj odobrenja proveo je potpunu reviziju tabele nuspojava i promijenio je mnoge brojke vezane uz učestalost, i to u većini slučajeva na temelju činjenice da nekoliko nuspojava potječe iz podataka prikupljenih nakon što je proizvod stavljen na tržište, te da je nedostajao denominator za procjenu učestalosti. Prilikom pregleda prijedloga nositelja odobrenja, u smislu smjernice za sažetak opisa svojstava lijekova, CHMP smatra da se kategorija „*nije poznato*“ treba koristiti samo u iznimnim slučajevima; nositelj odobrenja zatražio je pridržavanje klasifikacije u skladu sa CSP-om, osim ako što drugačije nije primjereno opravdano. Točnije, pri razmatranju podataka o učestalosti nuspojava u kliničkim istraživanjima, CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da navede razloge za definiranje učestalosti, koje se razlikuju od onih koje su izračunate, te su stoga dani prijedlozi s obzirom na određene nuspojave, kao primjerice *hiperglikemiju, glavobolju, migrenu, abdominalnu neugodu i hiperplaziju gingive*. Nositelj odobrenja prihvatio je prijedlog da dopuni nuspojave kako je istaknuo CHMP.

Uvedene su također i druge promjene, uključujući i nekoliko predloženih nižih pozicija; CHMP zatražio je opravdanja, koja je nositelj naknadno dostavio. Nadalje, nositelj odobrenja pojasnio je, kako je zatraženo, zašto konjuktivitis, depresija i gubitak sluha nisu uključeni u tablicu nuspojava.

Prema tome, nositelj odobrenja predložio je revidiranu formulaciju, koju je CHMP potvrdio.

Naposljetku u ovom poglavlju nositelj odobrenja predložio je dva dodatka u obliku dva nova poddjela o *Akutnoj i kroničnoj nefrotoksičnosti i Pedijatrijskoj populaciji*. Ovi paragrafi nisu

uključeni u CSP. Mišljenje je CHMP-a da je važno uključiti predloženi tekst, te je stoga CHMP suglasan s formulacijom koju je predložio nositelj odobrenja.

Dio 5.1 - Farmakodinamička svojstva

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju u skladu sa cjelokupnom strategijom poduzetom za predlaganje usklađene formulacije na temelju najčešće odobrene naljepnice diljem Europske Zajednice. Stoga je CHMP suglasan s pristupom nositelja odobrenja. No, CHMP smatra da se podaci za primjenu u djece s nefrotskim sindromom trebaju uvrstiti pod naslovom *Pedijatrijska populacija*. Nositelj odobrenja riješio je ovo pitanje, te je formulacija usuglašena.

Nadalje, CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da dostavi jasnu logičku podlogu za neznatne razlike u opisu farmakodinamičkog dijela u sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Sandimmun (oralna primjena i injekcija) u odnosu na verziju za lijek Sandimmun Neoral. Nositelj odobrenja suglasan je s ispravkom istog, te je predložio formulaciju za lijekove Sandimmun i Sandimmun Neoral, koja je bila prihvatljiva CHMP-u.

Dio 5.2 - Farmakokinetička svojstva

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju za poddijelove „Apsorpcija, Distribucija, Biotransformacija i Eliminacija, Posebne populacije i Pedijatrijska populacija“ na temelju usklađenog teksta, koji je već odobren u 13 država EU. Formulaciju koju je predložio nositelj odobrenja bila je u skladu sa cjelokupnom strategijom poduzetom za predlaganje usklađene formulacije na temelju najčešće odobrenih naljepnica diljem Europske Zajednice. CHMP je to potvrdio uz iznimku određenih zahtjeva za pojašnjenjima, koje je nositelj odobrenja dostavio naknadno s potkrjepljujućim podacima.

Nositelj odobrenja posvetio je cijeli poddio usporedbi između lijeka Sandimmun i Sandimmun Neoral. Ovo je podržano s obzirom da je to u interesu država, u kojima se koriste obje formulacije.

Dio 5.3 - Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nositelj odobrenja predložio je formulaciju koju je odobrilo između 18 i 24 država članica, ovisno o poddijelovima. Iako je predloženi tekst već odobren u većini država EU, mišljenje je CHMP-a da su potrebne određene strukturalne modifikacije teksta. Nadalje, s obzirom da je ciklosporin, s nekliničkog stajališta, vrlo dobro poznati spoj, CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da obriše paragraf o podacima o kliničkoj sigurnosti primjene u razvoju malignosti.

Nositelj odobrenja riješio je ova pitanja koja je postavio CHMP, te je predložio konačnu formulaciju za ovaj dio, s kojom je CHMP suglasan.

Dio 6.3 - Rok valjanosti

CHMP zatražio je od nositelja odobrenja da pojasni razlike u roku valjanosti; CHMP izrazio je zabrinutost zbog različitih rokova valjanosti. Nositelj odobrenja pojasnio je da su rokovi valjanosti usklađeni i predloženi kako bi se slijedio najsigurniji pristup lijeku Sandimmun (da bi se odredilo razdoblje od 36 mjeseci) i posljednje skraćeno razdoblje za lijek Sandimmun Neoral, koje je odobreno u državama EU putem postupka varijacije. CHMP suglasan je s prijedlogom nositelja odobrenja.

Dio 6.4 - Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nositelj odobrenja potvrdio je da su mjere čuvanja navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za Sandimmun Neoral mekane želatinaste kapsule i oralne otopine već usklađene sa zahtjevima navedenima u Smjernici za deklaraciju mjera pri čuvanju lijeka (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, od 19. studenog 2007.).

Preporuka

Na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja, odgovora na popis pitanja (LoQ, engl. List of Questions), odgovora na popis neriješenih problema (LoOI, engl. List of Outstanding Issues) i nakon razmatranja Povjerenstva, CHMP je suglasan s i prihvatio je usklađene kompletne dokumenta informacija o lijeku za različite oblike lijeka Sandimmun Neoral i povezane nazive.

Na temelju prethodno navedenog, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Sandimmun Neoral povoljan, te da se usklađene informacije o lijeku mogu odobriti.

Razlozi za dopunu sažetka opisa svojstava lijeka, naljepnice i upute o lijeku

Budući da

- predmet ovog upućivanja je usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka, naljepnice i upute o lijeku
- sažetak opisa svojstava lijeka, naljepnica i uputa o lijeku, koje su predložili nositelji odobrenja, ocijenjeni su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvenog razmatranja unutar Povjerenstva

CHMP preporuča dopunu odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, naljepnica i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III za lijek Sandimmun i povezane nazive (vidjeti Dodatak I).