

BIJLAGE II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden
van de vergunning voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Neoral-Sandimmun en verwante namen (zie bijlage I)

Neoral-Sandimmun is een micro-emulsieformulering van ciclosporine. Ciclosporine is een krachtig immunosuppressivum dat wordt gebruikt bij de transplantatie van menselijke solide organen en beenmerg om afstoting van het transplantaat te voorkomen en bij graft-versus-hostziekte (GVHD). Ciclosporine wordt ook gebruikt bij verschillende aandoeningen die bekendstaan, of kunnen worden beschouwd, als aandoeningen veroorzaakt door een auto-immuunaandoening (endogene uveïtis, nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis, psoriasis en atopische dermatitis).

Vergeleken met Sandimmun (formulering van ciclosporine op oliebasis) geeft Neoral-Sandimmun (micro-emulsieformulering) een betere dosislineariteit van de blootstelling aan ciclosporine en een consistentere absorptieprofiel en laat het minder invloed van gelijktijdige voedselinname en van het dagritme zien. Over het algemeen leiden deze eigenschappen tot een geringere intra-patiënt-variabiliteit in de farmacokinetiek van ciclosporine en een betere correlatie tussen dalspiegels en de totale blootstelling. Dankzij deze aanvullende voordelen kan Neoral-Sandimmun worden toegediend onafhankelijk van etenstijden. Neoral-Sandimmun geeft bovendien een meer uniforme blootstelling aan ciclosporine in de loop van de dag en van dag tot dag bij een onderhoudsregime.

Neoral-Sandimmun werd in februari 1993 eerst in Duitsland geregistreerd en is in de EU verkrijgbaar als 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg zachte gelatinecapsules en 100 mg/ml drank. De registratie van Neoral-Sandimmun was gebaseerd op werkzaamheids- en veiligheidsgegevens van klinische onderzoeken die werden uitgevoerd met de formulering op oliebasis (Sandimmun), die voor het eerst in december 1982 in Zwitserland werd geregistreerd. Ter ondersteuning van de registratie van het geneesmiddel werden aanvullende farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken, alsmede niet-klinische proeven met Neoral-Sandimmun uitgevoerd.

In de Europese Unie (EU) zijn Sandimmun en Neoral-Sandimmun geregistreerd via nationale procedures. Neoral-Sandimmun is verkrijgbaar als Neoral-Sandimmun zachte gelatinecapsules (10 mg, 25 mg, 50 mg en 100 mg) en Neoral-Sandimmun drank (100 mg/ml). Sandimmun is verkrijgbaar als Sandimmun zachte gelatinecapsules (25 mg, 50 mg en 100 mg), Sandimmun drank (100 mg/ml) en Sandimmun concentraat voor oplossing voor infusie (50 mg/ml). Niet alle sterktes en farmaceutische vormen zijn in elk land geregistreerd. Bovendien zijn niet alle indicaties in elk land goedgekeurd.

Neoral-Sandimmun werd in oktober 2010 opgenomen op de lijst met producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), op verzoek van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Vanwege de uiteenlopende nationale besluiten inzake de toelating van Neoral-Sandimmun (en verwante namen) die de lidstaten hebben genomen, heeft de Europese Commissie (EC) het EMA/secretariaat van het CHMP op de hoogte gebracht van een officiële verwijzing krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, om deze verschillen tussen de op nationaal niveau goedgekeurde SPC's van Neoral-Sandimmun in de EU/EER op te heffen.

- **Klinische aspecten**

Om tot een geharmoniseerde SPC te komen, heeft de houder van de handelsvergunning de formulering gebruikt die voorkomt in de nationale SPC's van de meerderheid van de lidstaten en het kerngegevensblad (Core Data Sheet, CDS) van de houder van de handelsvergunning voor Neoral-Sandimmun (gedateerd 13 februari 2012), alsook de overgelegde oudere onderzoeken en literatuurverwijzingen. Ook werden het overeengekomen kernveiligheidsprofiel (Core Safety Profile, CSP) uit de laatste PSUR 13-werkverdelingsprocedure (EE/H/PSUR/0007/001) en het openbare beoordelingsrapport van de pediatrische procedure krachtens artikel 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010) gebruikt.

Een aantal gebieden van disharmonie in de productinformatie is als volgt beoordeeld:

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Transplantatie-indicaties

- *Solide-organtransplantatie:*

Overeenkomstig bovengenoemde algemene strategie stelde de houder van de handelsvergunning een formulering van de indicatie voor die al in 21 nationale etiketteringen in de EU conform voorstel is goedgekeurd.

Het CHMP plaatste vraagtekens bij de onderbouwing door de houder van de handelsvergunning van de opneming van specifieke organtransplantaties in de indicatie. De houder van de handelsvergunning was het met het CHMP eens dat in rubriek 4.1 geen specifieke organtransplantaties mogen worden genoemd, tenzij het geneesmiddel niet geschikt is om in dat geval te worden gebruikt. De formulering werd dienovereenkomstig gewijzigd.

Wat betreft de behandeling van afstoting, hadden de belangrijkste zorgen van het CHMP betrekking op de overstap van tacrolimus, de behandeling van humorale afstotingen met ciclosporine en in geval van chronische allograftschade, omdat dit als chronische afstoting wordt beschouwd. Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning om alle beschikbare gegevens bijeen te brengen over het overstappen op ciclosporine in geval van afstoting bij gebruik van een ander immunosuppressivum, niet alleen tacrolimus. De houder van de handelsvergunning reageerde op dit punt van zorg; het CHMP was het, op basis van de overgelegde gegevens, met de houder van de handelsvergunning eens dat het gebruikelijk is om in geval van afstoting over te stappen op een ander middel. De opneming van de term “*cellulaire*” afstoting werd eveneens besproken, omdat de diagnose humorale afstotingsperiodes omstreden is. Het CHMP is op basis van het werkingsmechanisme van calcine-urineremmers (CNI's) van mening dat invoering van Neoral-Sandimmun voor de behandeling van afstoting geschikter is voor cellulaire afstoting dan voor humorale afstoting. De houder van de handelsvergunning was het eens met het standpunt van het CHMP. De voorgestelde formulering werd dienovereenkomstig gewijzigd en goedgekeurd.

- *Beenmergtransplantatie (BMT)*

Alle lidstaten, behalve Noorwegen, hebben de indicatie beenmergtransplantatie en GVHD goedgekeurd.

De werkzaamheid van ciclosporine in ontvangers van een beenmergtransplantaat (BMT) werd aangetoond in acht onderzoeken die in Europa en de VS werden uitgevoerd met in totaal 227 patiënten. Er werden zeven proeven uitgevoerd voor de preventie van graft-versus-hostziekte (GVHD) en één proef voor de behandeling van acute GVHD. De houder van de handelsvergunning is van mening dat de werkzaamheid van ciclosporine in beenmergtransplantaties en GVHD is bewezen door de gegevens in de initiële aanvraag van een handelsvergunning, gepubliceerde klinische onderzoeken en het uitgebreide klinisch gebruik.

Het CHMP plaatste evenwel vraagtekens bij de baten-risicoverhouding van ciclosporine in “*de profylaxe van afstotingsreacties na beenmergtransplantaties*”: het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning om gegevens over te leggen die, wat betreft de frequentie van falen van stamceltransplantatie/transplantaten, een positievere baten-risicoverhouding van ciclosporine bevestigen dan de baten-risicoverhouding van conditionerende behandeling. In zijn antwoord bevestigde de houder van de handelsvergunning dat de gegevens van deze onderzoeken en de uitgebreide klinische ervaring de indicatie “*de profylaxe van afstotingsreacties*” voor ciclosporine ondersteunen. Het CHMP stemt in met het standpunt van de houder van de handelsvergunning. Het CHMP verzocht bovendien om een toelichting op de voordelen en risico's van ciclosporine in de profylaxe van afstotingsreacties na niet-myeloablatieve stamceltransplantatie; het CHMP beoordeelde het standpunt van de houder van de handelsvergunning en achtte het niet noodzakelijk om

myeloablatieve dan wel niet-myeloablatieve stamceltransplantatie in de ciclosporine-indicatie te specificeren.

Tot slot verzocht het CHMP de houder van de handelsvergunning ook om de vraag te bespreken of het kopje “*Beenmergtransplantatie*” moet worden bijgewerkt tot “*Allogene stamceltransplantatie*”, d.w.z. onafhankelijk van de bron (anders dan niet-gastheer) van de stamcellen en blasten. De houder van de handelsvergunning reageerde op de punten van zorg van het CHMP. Het CHMP is van oordeel dat de klinische ervaring de voorgestelde toevoegingen in de indicatie ondersteunt. Er werd dienovereenkomstig een formulering goedgekeurd.

Niet-transplantatie-indicaties

- *Endogene uveïtis*

De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering van de indicatie uveïtis en Behçet-uveïtis is in 14 EU-landen goedgekeurd.

De oorspronkelijke Sandimmun-dossiers van grote markten zoals Frankrijk, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk, die de klinische resultaten van in totaal 15 mondiale onderzoeken bevatten, werden beoordeeld. Het Sandimmun-dossier werd als basis van de beoordeling gebruikt, omdat het dossier ter ondersteuning van de goedkeuring van de nieuwe formulering van ciclosporine (Neoral-Sandimmun) was gebaseerd op een farmacokinetische evaluatie die de equivalentie van de twee vormen van ciclosporine (formulering op oliebasis versus micro-emulsieformulering) aantoonde. De onderzoeken die bij verlengingen van de vergunning voor het in de handel brengen in de EU werden gepresenteerd, werden eveneens gescreend en beoordeeld.

In 1987, ten tijde van de indiening van de formulering van ciclosporine op oliebasis (Sandimmun), was een uitgebreide samenvatting van de klinische gegevens over endogene uveïtis beschikbaar (Nussenblatt 1987). Er werden twee typen onderzoek, open en gecontroleerd blind, uitgevoerd om de werkzaamheid van ciclosporine in de behandeling van ernstige, het gezichtsvermogen bedreigende uveïtis intermedia en uveïtis posterior te beoordelen.

Het CHMP merkte op dat in alle rapporten het merendeel van de patiënten baat had bij behandeling met ciclosporine. Hoewel zich bij sommige patiënten bijwerkingen voordeden, hoofdzakelijk nefrotoxiciteit, hypertensie en stofwisselingsstoornissen, merkte het CHMP op dat deze bijwerkingen algemeen bekend waren en op een dosisafhankelijke manier konden worden beheerst.

Het CHMP concludeerde uit de verstrekte gegevens en overige gepubliceerde gegevens dat de batenrisicoverhouding voor ciclosporine in de behandeling van endogene refractaire uveïtis, ook van Behçet-uveïtis, positief is.

Het CHMP wierp ook vragen op over het risico van verergering van de neurologische manifestaties van de ziekte van Behçet door ciclosporine. Op basis van literatuur en ondersteunende gegevens is de houder van de handelsvergunning van mening dat de gepresenteerde gegevens de positieve batenrisicoverhouding van de indicatie ondersteunen, terwijl hij het gebruik van ciclosporine als systemische therapie voor zowel niet-infectieuze uveïtis als voor de oculaire manifestaties van de ziekte van Behçet in patiënten zonder neurologische manifestaties aanbeveelt. Er werd dienovereenkomstig een formulering goedgekeurd.

- *Nefrotisch syndroom (NS)*

De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering voor nefrotisch syndroom is in 16 EU-landen goedgekeurd.

De werkzaamheid van Sandimmun (formulering van ciclosporine op oliebasis) werd aangetoond in vier gerandomiseerde gecontroleerde en vijf niet-gecontroleerde onderzoeken. De klinische resultaten van de negen klinische onderzoeken werden geanalyseerd met pooling van gegevens uit alle onderzoeken (gecontroleerd en niet-gecontroleerd). Tegelijk met deze negen uitgevoerde onderzoeken

moesten twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, gespreid uitgevoerde klinische proeven en één gespreid uitgevoerde klinische proef waarin ciclosporine werd vergeleken met cyclofosfamide in steröideresistente patiënten, voortijdig worden stopgezet bij gebrek aan geschikte patiënten die ermee instemden placebo of een cytostatisch middel te ontvangen.

Ook werden pediatrie gegevens van gecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoeken verstrekt. Op het moment van indiening werden patiënten van maximaal 17 jaar oud aangemerkt als “kinderen”.

Gezien bovenstaande gegevensset, achtte het CHMP de werkzaamheid van Sandimmun (formulering van ciclosporine op oliebasis) aangetoond in vier gerandomiseerde gecontroleerde en vijf niet-gecontroleerde onderzoeken, alsmede onderzoeken die werden uitgevoerd bij pediatrie patiënten. Bovendien hebben recente proeven de voordelen van Neoral-Sandimmun in verschillende vormen van nefrotisch syndroom in kinderen en volwassenen bevestigd.

Het CHMP maakte zich echter zorgen over het feit dat de huidige indicatie te breed was, omdat het gebruik in secundaire glomerulonefritis omstreken is. Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning daarom de positieve baten-risicoverhouding voor alle nefrotische aandoeningen behalve primaire minimal-change glomerulonefritis, primaire focale segmentale glomerulosclerose en primaire membraneuze glomerulonefritis te onderbouwen. Het CHMP is van mening dat de indicatie moet worden beperkt tot gevallen van primaire glomerulonefritis als hierboven gespecificeerd. De houder van de handelsvergunning stemde in met het standpunt van het CHMP en er werd dienovereenkomstig een formulering goedgekeurd.

- *Reumatoïde artritis (RA)*

De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering van de indicatie voor reumatoïde artritis is in 13 EU-landen goedgekeurd.

De door de houder van de handelsvergunning opgegeven grondgedachte voor de voorgestelde indicatie was gebaseerd op de volgende gegevens: het initiële vooronderzoek in actieve reumatoïde artritis gebruikte een dosis van 10 mg/kg/dag, de helft van de dosis die indertijd werd gebruikt bij solide-organtransplantatie. Het veelbelovende voordeel werd tenietgedaan door de nieraandoeningen en hypertensie. Vervolgens lieten onderzoeken die gebruikmaakten van lagere doses, een betere baten-risicoverhouding zien. Europese gecontroleerde, dubbelblinde proeven gebruikten 5 mg/kg/dag, wat neerwaartse titratie mogelijk maakte om de maximale getolereerde dosis te vinden. Nieraandoeningen boven de kritieke drempel, gedefinieerd als een tot 30-50% procent boven de uitgangswaarde verhoogde creatininespiegel, waren in mindere mate een probleem wanneer werd aangevallen met een dosis van 2,5 mg/kg/dag. De controlegroepen gebruikten placebo of azathioprine of D-penicillamine. Deze gegevens en de ervaring met ciclosporine in andere niet-transplantatiegerelateerde ziekten hielpen bij het opzetten van de vier placebogecontroleerde, dubbelblinde hoofdstudies met Sandimmun (SIM) in ernstige RA in de VS en Canada.

De houder van de handelsvergunning presenteerde de uitkomsten betreffende de klinische werkzaamheid van de studies in de VS en Canada en vervolgens de Europese onderzoeken.

Reumatoïde artritis is een goedgekeurde therapeutische indicatie in alle EU-landen. Ciclosporine is uitvoerig onderzocht in meerdere klinische proeven in patiënten met reumatoïde artritis bij wie conventionele behandeling niet effectief of ongeschikt is, alsook in veel gepubliceerde onderzoeken waarin verslag werd gedaan van het gebruik van ciclosporine in deze indicatie. Het CHMP is van oordeel dat de beschikbare gegevens het gebruik van ciclosporine in de volgende indicatie bevestigen: “*De behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis*”.

- *Psoriasis*

Psoriasis is een goedgekeurde therapeutische indicatie in alle EU-landen. Op basis van de door de houder van de handelsvergunning overgelegde uitgebreide samenvatting van klinische gegevens over

psoriasis en de verwijzingen, acht het CHMP de door de houder van de handelsvergunning aangevoerde argumentatie aanvaardbaar en keurt het daarom de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering goed.

- *Atopische dermatitis*

De houder van de handelsvergunning stelde voor deze indicatie de volgende formulering voor: “*Neoral-Sandimmun is aangewezen bij patiënten met ernstige atopische dermatitis, wanneer systemische behandeling vereist is.*” De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering voor de indicatie van atopische dermatitis is in 15 EU-landen goedgekeurd.

Ciclosporine is in meerdere klinische proeven in atopische dermatitis onderzocht, hoewel de onderzoeken volgens moderne standaarden klein worden gevonden. Vijftien EU-landen hebben al precies de voorgestelde etikettering, en in de EU-landen waarin dat niet het geval is, worden de afwijkingen niet groot geacht. Op basis van de door de houder van de handelsvergunning verstrekte samenvatting van de klinische gegevens over atopische dermatitis en de verwijzingen, acht het CHMP de door de houder van de handelsvergunning aangevoerde argumentatie daarom aanvaardbaar en keurt het de bovengenoemde formulering goed.

- *Aplastische anemie*

De indicatie aplastische anemie is alleen goedgekeurd in Frankrijk. Zoals vóór de verwijzing werd vastgelegd in de notulen van de vergadering van 27 juli 2011, stemde het Agentschap, wat betreft de aanpak van de harmonisatie van de etikettering, in met het voorstel van de houder van de handelsvergunning om de formulering van de SPC te gebruiken die voorkomt in de meerderheid van de lidstaten, de CDS's van Sandimmun en Neoral-Sandimmun zoals onderbouwd door de beoordeling van oudere onderzoeken en literatuurverwijzingen.

In overeenstemming daarmee heeft de houder van de handelsvergunning de indicatie aplastische anemie niet in de geharmoniseerde etikettering van Sandimmun en Neoral-Sandimmun opgenomen, omdat deze indicatie in slechts één van de 27 lidstaten is goedgekeurd en niet is opgenomen in de CDS's van Sandimmun en Neoral-Sandimmun. Het CHMP keurt dit voorstel goed.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Deze rubriek bevat algemene onderdelen, alsmede aparte paragrafen voor elke indicatie. Hieronder wordt per paragraaf de hele rubriek 4.2 beoordeeld.

Dosering:

De houder van de handelsvergunning stelde voor de dosering de volgende formulering voor: “*De hieronder gegeven doseringsadviezen voor orale toediening zijn slechts bedoeld als richtlijn. De dagelijkse dosering Neoral dient altijd in twee verdeelde doses te worden gegeven.*” De tekst “*De hieronder gegeven doseringsadviezen voor orale toediening zijn slechts bedoeld als richtlijn*” van de houder van de handelsvergunning wordt door het CHMP goedgekeurd. De tekst “*De dagelijkse dosering Neoral dient altijd in twee verdeelde doses te worden gegeven*” werd door het CHMP gedeeltelijk goedgekeurd, omdat het woord “*altijd*” moet worden weggelaten (in sommige gevallen kan toediening driemaal daags nodig zijn).

Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning bovendien om in de SPC te specificeren of Sandimmun/Neoral-Sandimmun al dan niet met voedsel moet worden toegediend of dat de toediening kan plaatsvinden onafhankelijk van de voedselinname. Gezien het kleine therapeutische toepassingsgebied van ciclosporine, verzocht het CHMP de houder van de handelsvergunning rekening te houden met inname van ciclosporine om de intra-individuele variabiliteit te verkleinen. De houder van de handelsvergunning erkende dat voedsel van invloed is op de absorptie van ciclosporine, zowel wanneer dat afkomstig is van de Sandimmun-formulering als, in mindere mate, van de Neoral-

Sandimmun-formulering. De houder van de handelsvergunning stelde in zijn antwoord dat de absolute veranderingen als klein kunnen worden beschouwd, maar gezien het kleine therapeutische toepassingsgebied voor ciclosporine zou gestandaardiseerde inname met betrekking tot voedselinname de voorkeur hebben, teneinde de intra-individuele variabiliteit te verkleinen. De houder van de handelsvergunning zegde daarom toe de formulering als volgt te wijzigen en aan te bevelen om Neoral-Sandimmun toe te dienen volgens een consequent schema wat betreft het tijdstip van de dag en ten opzichte van de maaltijden: *“De dagelijkse dosering Sandimmun/Neoral-Sandimmun dient ~~altijd in twee, gelijk over de dag verdeelde doses te worden gegeven, die steeds op hetzelfde moment van de dag worden ingenomen, bijvoorbeeld in de ochtend en in de avond.~~ Geadviseerd wordt om Neoral-Sandimmun consequent op vaste tijdstippen van de dag en ten opzichte van de maaltijden toe te dienen.”* Deze formulering werd door het CHMP goedgekeurd.

Ten slotte was het CHMP, op basis van het feit dat ciclosporine een krachtige werkzame stof is die in verband wordt gebracht met ernstige veiligheidszorgen, van oordeel dat de rubriek over de dosering duidelijk moet stellen dat Sandimmun/Neoral-Sandimmun een product is dat door specialisten moet worden gehanteerd binnen het respectieve therapeutische gebied; dienovereenkomstig werd een algemene formulering overeengekomen en opgenomen in rubriek 4.2.

Algemene controle van de dosering.

Het CHMP was van mening dat een algemene boodschap over de waarde van controle als richtlijn voor de dosering ontbrak. Dit type informatie is in overeenstemming met SPC's van diverse lidstaten.

Het CHMP was verontrust over het feit dat de houder van de handelsvergunning verschillende benaderingen voorstelde in de voorstellen voor controle voor transplantatiepatiënten andere patiënten en daarbij bloedspiegelmetingen in niet-transplantatie-indicaties negeerde. In antwoord op het verzoek van het CHMP paste de houder van de handelsvergunning de informatie aan door een voorzichtige verwijzing naar opties voor het controleren van bloedspiegels voor niet-transplantatie-indicaties toe te voegen en bovendien de praktijkprotocollen voor transplantatie-indicaties te benadrukken. Deze benadering was aanvaardbaar voor het CHMP, en dienovereenkomstig werden definitieve formuleringen in de rubrieken 4.2 en 4.4 goedgekeurd.

Transplantatie-indicaties:

De houder van de handelsvergunning stelde twee verschillende formuleringen voor beide alinea's over transplantatie voor:

- *Solide-organtransplantatie*

Op basis van de meest algemeen goedgekeurde formulering in de EU-lidstaten en de recente versie van het kerngegevensblad (CDS) van het bedrijf van 13 februari 2012, stelde de houder van de handelsvergunning een formulering voor die al in 13 EU-lidstaten is goedgekeurd.

In de initiële onderzoeken naar Sandimmun werden aanvangsdoses van 14 tot 18 mg/kg/dag gebruikt, en deze doses werden vervolgens verlaagd tot een onderhoudsdosis van 6 tot 10 mg/kg/dag. De toediening begon binnen 2 tot 20 uur vóór de operatie. Op basis van de hogere C_{max} - en AUC-waarden die met Neoral-Sandimmun werden bereikt, vergeleken met Sandimmun, waren de resulterende geïndividualiseerde doses van Neoral-Sandimmun gemiddeld lager dan die van Sandimmun. Dit ondersteunt derhalve de lagere doses die in de voorgestelde SPC voor Neoral-Sandimmun werden voorgesteld. Omdat de onderzoeken in het initiële Sandimmun-dossier echter oud zijn en de op deze gegevens gebaseerde dosering derhalve verouderd is in vergelijking met de verschillende transplantatieregimes die tegenwoordig worden gebruikt, was het CHMP van oordeel dat de dosering mede moet worden vastgesteld op basis van controle van de bloedciclosporinespiegels. De houder van de handelsvergunning was het eens met het standpunt van de CHMP en wijzigde dienovereenkomstig de formulering van de dosering in de solide-organtransplantatie-indicatie.

- *Beenmergtransplantatie*

De houder van de handelsvergunning verstreekte uitvoerige informatie, met inbegrip van de doseringen die werden gebruikt in klinische onderzoeken die de toelating van Sandimmun en Neoral-Sandimmun in de beenmergtransplantatie-indicaties ondersteunden. Na beoordeling van de gegevensset achtte het CHMP de voorgestelde dosering in de beenmergtransplantatie-indicatie als goedgekeurd in 16 EU-lidstaten aanvaardbaar.

Niet-transplantatie-indicaties:

De houder van de handelsvergunning stelde een nieuwe algemene formulering voor als inleiding op de alinea over niet-transplantatie-indicaties, bij wijze van algemene aanbevelingen. Het CHMP was het ermee eens dat het belangrijk was om algemene informatie op te nemen die van toepassing is op al deze indicaties. Het CHMP was evenwel van mening dat deze alinea moest worden aangevuld met aanbevelingen voor verdere controles, bijv. van de leverfunctie, bilirubine, serumelektrolyten en bloeddruk, en dat het de voorkeur heeft om de via een betrouwbare en reproduceerbare methode bepaalde glomerulus-filtratiesnelheid te gebruiken in plaats van serumcreatinine. Het CHMP was bovendien van mening dat in deze indicaties niet alleen versterking van de controle van de nierfunctie, maar ook incidentele controle van bloedcyclosporineconcentraties van belang was. De houder van de handelsvergunning stelde derhalve een formulering voor om deze aanbevelingen conform het verzoek van het CHMP op te nemen.

Ten slotte adviseerde de houder van de handelsvergunning orale toediening in niet-transplantatie-indicaties vanwege een gebrek aan gegevens en het potentiële risico op anafylactische reacties bij intraveneus gebruik; dit werd door het CHMP erkend. In geval van langduriger onvermogen om cyclosporine oraal in te nemen moet intraveneus gebruik van cyclosporine echter worden overwogen, mits nauwlettend intraveneus een toereikende dosis wordt toegediend. Om duidelijkheid te geven op dit punt, werd derhalve door de houder van de handelsvergunning een formulering voorgesteld en door het CHMP goedgekeurd.

Behalve deze inleidende alinea over niet-transplantatie, stelde de houder van de handelsvergunning voor elk van de niet-transplantatie-indicaties (d.w.z. endogene uveïtis, nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis, psoriasis, atopische dermatitis) een dosering voor. Op basis van de beoordeling van het voorstel van de houder van de handelsvergunning, de antwoorden op de vragenlijst en de lijst van openstaande problemen en na de discussies in het Comité, bereikte het CHMP dienovereenkomstig overeenstemming over een geharmoniseerde formulering van rubriek 4.2 voor de niet-transplantatie-indicaties.

Overstappen van Sandimmun op Neoral-Sandimmun

De houder van de handelsvergunning stelde een formulering voor aanbevelingen met betrekking tot de overstap tussen Sandimmun en Neoral-Sandimmun voor in overeenstemming met de formulering die in 9 landen is goedgekeurd. Aangezien niet alle landen zo'n tekst in hun nationale etikettering hebben opgenomen en in enkele landen alleen Neoral-Sandimmun verkrijgbaar is, adviseerde de houder van de handelsvergunning om de voorgestelde tekst in te korten. Het CHMP ging akkoord met deze benadering, waarna een herziene formulering werd goedgekeurd.

Overstappen tussen orale formuleringen van cyclosporine

De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering is al in 24 landen goedgekeurd en meerdere andere landen hebben zeer vergelijkbare informatie. De houder van de handelsvergunning was van mening dat de in de voorgestelde geharmoniseerde etikettering opgenomen informatie voorschrijvende artsen belangrijke informatie verstreekte om het patiëntbeheer te optimaliseren. In verband met de zorgen van het CHMP wijzigde en verkortte de houder van de handelsvergunning echter de aanvankelijk voorgestelde tekst, wat leidde tot een definitieve formulering die door het CHMP werd goedgekeurd.

Speciale populaties

Onder verwijzing naar de rubriek “*Niet-transplantatie-indicaties*” stelde de houder van de handelsvergunning evenzo een dosering voor voor elk van de speciale populaties (d.w.z. patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met leverinsufficiëntie, pediatrie patiënten, ouderen). Op basis van de beoordeling van het voorstel van de houder van de handelsvergunning, de antwoorden op de vragenlijst en de lijst van openstaande problemen en na de discussies in het Comité, kwam het CHMP dienovereenkomstig tot overeenstemming over een geharmoniseerde formulering van rubriek 4.2 voor de speciale populaties.

Wijze van toediening

De houder van de handelsvergunning stelde de formulering met betrekking tot de methode van orale toediening voor die in 12 EU-landen is goedgekeurd. De voorgestelde formulering was aanvaardbaar voor het CHMP.

Rubrieken 4.3 tot en met 4.9 – van “Contra-indicaties” tot en met “Overdosering”

De door de houder van de handelsvergunning gekozen benadering om tot een voorstel voor geharmoniseerde SPC te komen voor wat betreft de veiligheidsrubrieken van de SPC (rubrieken 4.3 tot en met 4.9), was om het laatst bijgewerkte kerngegevensblad (CDS) van de houder van de handelsvergunning van Neoral-Sandimmun van 13 februari 2012 (zoals onderbouwd door een beoordeling van overgelegde oude onderzoeken en geïdentificeerde literatuurverwijzingen) en het definitieve kernveiligheidsprofiel (CSP) uit de laatste PSUR 13-werkverdelingsprocedure (EE/H/PSUR/0007/001) als basis te gebruiken.

Conform het richtsnoer van de EU inzake de tenuitvoerlegging van de uitkomst van een PSUR-werkverdelingsprocedure hebben de 29 EU-landen binnen een termijn van 4 maanden na de release van het CSP een wijziging ingediend om het overeengekomen CSP ten uitvoer te leggen. Aangezien in februari 2011 via de PSUR 13-werkverdelingsprocedure een geharmoniseerde etikettering werd overeengekomen binnen de EU, wilde de houder van de handelsvergunning het overeengekomen CSP in zijn geheel gebruiken (d.w.z. zonder verdere wijzigingen). In november 2011 werd een volledige beoordeling van de bedrijfsetikettering (CDS's voor de producten Sandimmun en Neoral-Sandimmun) in gang gezet. Als resultaat van deze volledige beoordeling werden beide CDS's definitief met 13 februari 2012 als releasedatum. In dit verband werd door de houder van de handelsvergunning een gedegen vergelijking gemaakt van de informatie in het in februari 2011 overeengekomen CSP en de veiligheidsrubrieken van de recentelijk vrijgegeven CDS's. Om te waarborgen dat de kernveiligheidsinformatie van de bijgewerkte CDS's in overeenstemming blijft met de overeengekomen CSP-informatie, stelde de houder van de handelsvergunning voor om te overwegen nieuw opgenomen veiligheidsinformatie in het CDS op te nemen in het overeengekomen CSP, dus in de veiligheidsgerelateerde rubrieken in de geharmoniseerde Europese SPC. De door de houder van de handelsvergunning voorgestelde geharmoniseerde etikettering voor de veiligheidsrubriek van de SPC werd dus gebaseerd op het overeengekomen CSP en uitgebreid met nieuw toegevoegde informatie uit de volledige beoordeling van de etiketteringen van de houder van de handelsvergunning (CDS's).

Het CHMP stemde in met de door de houder van de handelsvergunning gekozen benadering.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Zoals hierboven is vermeld, stelde de houder van de handelsvergunning een aanvullende formulering voor de bovengenoemde alinea voor op basis van de formuleringen die in het CDS en het CSP worden gebruikt.

Ciclosporine is gecontra-indiceerd voor enkele HMG-CoA-reductaseremmers (statines) vanwege het CYP3A4- en/of P-gp-remmende potentieel van ciclosporine. De houder van de handelsvergunning

besprak de noodzaak van een contra-indicatie van statines voor ciclosporine en de noodzaak van verdere contra-indicaties voor andere (kruiden)geneesmiddelen.

Het CHMP oordeelde dat de voordelen van het gebruik van *Hypericum perforatum*- (sint-janskruid, SJK) producten in de behandeling van een milde depressie niet opwogen tegen het potentiële risico op acute orgaanafstoting veroorzaakt door SJK-inductie; het CHMP verzocht derhalve om een contra-indicatie in te voeren. Wat betreft HMG-CoA-reductaseremmers (statines), vond het CHMP echter dat een strikte contra-indicatie mogelijk niet gerechtvaardigd is, maar dat de informatie in rubriek 4.4 wel moet worden versterkt.

Het CHMP was bovendien van mening dat substraten voor CYP3A4 en/of P-gp waarvoor verhoogde plasmaconcentraties in verband worden gebracht met ernstige veiligheidsproblemen, niet mogen worden gecombineerd met ciclosporine (bijv. dabigatran etexilaat, bosentan, aliskiren). De houder van de handelsvergunning zegde toe bovengenoemde contra-indicatie op te nemen. Er werd dienovereenkomstig een formulering goedgekeurd.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wat betreft de alinea's over *medisch toezicht, lymfomen en andere maligniteiten, oudere patiënten, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikemie en speciale excipiëntia*, stelde de houder van de handelsvergunning voor om de formulering uit het CSP als geharmoniseerde tekst voor de SPC te nemen. Het CHMP keurde de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering goed.

Wat betreft de paragrafen over *infecties, niertoxiciteit en levertoxiciteit, controle van ciclosporinespiegels in transplantatiepatiënten, hypertensie, verhoogde bloedlipiden, levende vaccins en interacties*, werden door de houder van de handelsvergunning formuleringen voorgesteld en op verzoek van het CHMP intensief besproken en aangepast.

Net als voor rubriek 4.2 werden de formuleringen voor elk van de paragrafen voor de verschillende niet-transplantatie-indicaties tussen het CHMP en de houder van de handelsvergunning besproken en overeengekomen.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De houder van de handelsvergunning stelde formuleringen voor de paragrafen *Interacties met voedsel, Interacties met geneesmiddelen, Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen, Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen, Andere relevante geneesmiddelinteracties, Aanbevelingen en Pediatrische patiënten* voor.

De houder van de handelsvergunning stelde de formulering uit het CSP voor als geharmoniseerde tekst voor de SPC voor alle rubrieken, behalve de aanvullende tekst betreffende interacties met bosentan/ambrisentan en anthracycline-antibiotica.

Het CHMP stemde niet in met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering in deze rubriek. Het CHMP verstrekke de houder van de handelsvergunning een gedetailleerd voorstel voor een duidelijkere structuur en stelde dienovereenkomstig tekstuele wijzigingen voor. Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning ook om gedetailleerdere informatie te verstrekken die kan helpen bij dosisaanpassingen. Als laatste was het CHMP van mening dat verdere aanvullingen van de lijst van vormen van interactie op basis van een bijgewerkt onderzoek waardevol zou zijn. Tot slot werd de houder van de handelsvergunning ook verzocht om deze rubriek bij te werken met meer informatie over het remmende potentieel van ciclosporine op andere transporters dan P-gp. De houder van de handelsvergunning verstrekke de verlangde gegevens en verduidelijkingen. Op grond daarvan werd een geharmoniseerde formulering goedgekeurd.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

De houder van de handelsvergunning stelde een formulering voor waarmee het CHMP instemde, met één kleine opmerking, waar de houder van de handelsvergunning vervolgens rekening mee hield. Er werd dienovereenkomstig een formulering goedgekeurd.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De houder van de handelsvergunning stelde voor om de tekst van de SPC te harmoniseren met het overeengekomen CSP. Het CHMP keurde de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering goed.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De houder van de handelsvergunning stelde formuleringen voor voor de paragrafen *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*, *Doses/bijwerkingen*, *Infecties en parasitaire aandoeningen*, *Neoplasmata* en *Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring*.

Wat betreft de paragraaf *Samenvatting van het veiligheidsprofiel* stelde de houder van de handelsvergunning voor om een algemene samenvatting op te nemen van de belangrijkste bijwerkingen die in klinische proeven het vaakst werden gemeld. Het CHMP stemde in met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde toevoeging.

Wat betreft de paragrafen *Doses/bijwerkingen*, *Infecties en parasitaire aandoeningen*, *Neoplasmata* en *Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring*, stelde de houder van de handelsvergunning voor om de geharmoniseerde tekst van de SPC aan te passen aan het overeengekomen CSP. Het CHMP ging akkoord met deze benadering en de gerelateerde formuleringen zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning.

Wat betreft de formulering in de paragraaf *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*, heeft de houder van de handelsvergunning de tabel van bijwerkingen volledig herzien en veel van de frequentiecijfers gewijzigd, in de meeste gevallen op basis van de feiten dat meerdere bijwerkingen afkomstig waren van gegevens verkregen na het in de handel brengen en er een noemer ontbrak voor de schatting van een frequentie. Tijdens de beoordeling van het voorstel van de houder van de handelsvergunning was het CHMP, in het licht van het richtsnoer voor de SPC, van mening dat de categorie “*niet bekend*” slechts in uitzonderlijke gevallen mag worden gebruikt; de houder van de handelsvergunning werd verzocht om zich te houden aan de classificatie volgens het CSP of een passende onderbouwing te geven. Meer in het bijzonder verzocht het CHMP de houder van de handelsvergunning om, gezien gegevens over de frequentie van bijwerkingen in klinische proeven, de redenen te vermelden waarom andere frequenties werden opgegeven dan de frequenties die waren berekend, en aldus werden voorstellen gedaan met betrekking tot enkele bijwerkingen zoals *hyperglykemie*, *hoofdpijn*, *migraine*, *abdominaal ongemak* en *tandvleeshyperplasie*. De houder van de handelsvergunning aanvaardde het voorstel om de bijwerkingen te wijzigen zoals door het CHMP naar voren gebracht.

Er werden ook andere wijzigingen ingevoerd, waaronder meerdere voorgestelde lagere posities; het CHMP verzocht om onderbouwingen, die de houder van de handelsvergunning vervolgens gaf. De houder van de handelsvergunning verduidelijkte bovendien, op verzoek, waarom conjunctivitis, depressie en gehoorverlies niet in de tabel van bijwerkingen werden opgenomen.

De houder van de handelsvergunning stelde dienovereenkomstig een gewijzigde formulering voor, die door het CHMP werd goedgekeurd.

Ten slotte stelde de houder van de handelsvergunning twee toevoegingen aan de rubriek voor, in de vorm van twee nieuwe paragrafen over *Acute en chronische nefrotoxiciteit* en *Pediatrische patiënten*. Deze alinea's waren niet opgenomen in het CSP. Het CHMP was van mening dat de voorgestelde tekst relevant is en het keurde daarom de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formuleringen goed.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

De houder van de handelsvergunning stelde een formulering voor die in overeenstemming was met de gekozen algemene strategie om een geharmoniseerde formulering voor te stellen op basis van de meest algemeen goedgekeurde etikettering in de Europese Unie. Het CHMP keurde daarom de door de houder van de handelsvergunning gekozen benadering goed. Het CHMP is echter van mening dat gegevens over het gebruik in kinderen met nefrotisch syndroom moeten worden opgenomen onder het kopje *Pediatrische patiënten*. De houder van de handelsvergunning kwam het CHMP hierin tegemoet en er werd een formulering overeengekomen.

Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning bovendien duidelijk aan te geven waarom de beschrijving in de farmacodynamische rubriek in de SPC van Sandimmun (zowel oraal als injectie) iets afwijkt van die in de SPC van Neoral-Sandimmun. De houder van de handelsvergunning zegde toe dit te corrigeren en stelde een formulering voor Sandimmun en Neoral-Sandimmun voor die aanvaardbaar was voor het CHMP.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De houder van de handelsvergunning stelde formuleringen voor voor de paragrafen *Absorptie*, *Distributie*, *Biotransformatie en eliminatie*, *Speciale populaties* en *Pediatrische patiënten* op basis van een geharmoniseerde tekst die al in 13 EU-landen is goedgekeurd. De houder van de handelsvergunning stelde een formulering voor die in overeenstemming was met de gekozen algemene strategie om een geharmoniseerde formulering voor te stellen op basis van de meest algemeen goedgekeurde etikettering in de Europese Unie. Deze werd door het CHMP goedgekeurd, met uitzondering van enkele verzoeken om verduidelijkingen, die vervolgens door de houder van de handelsvergunning met ondersteunende gegevens werden verschaft.

De houder van de handelsvergunning wijdde de hele paragraaf aan een vergelijking tussen Sandimmun en Neoral-Sandimmun. Dit werd gesteund, omdat dit van belang is in de staten waarin beide formuleringen worden gebruikt.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De houder van de handelsvergunning stelde een formulering voor die in 18 tot 24 lidstaten werd goedgekeurd, afhankelijk van de paragrafen. Hoewel de voorgestelde tekst al in de meerderheid van de EU-landen werd goedgekeurd, was het CHMP van mening dat een structurele wijziging van de tekst nodig was. Omdat ciclosporine vanuit niet-klinisch perspectief een bekende verbinding is, verzocht het CHMP de houder van de handelsvergunning bovendien om de alinea over klinische veiligheidsgegevens met betrekking tot de ontwikkeling van maligniteiten te schrappen.

De houder van de handelsvergunning kwam het CHMP op de naar voren gebrachte punten tegemoet en stelde een definitieve formulering voor deze rubriek voor die het CHMP goedkeurde.

Rubriek 6.3 – Houdbaarheid

Het CHMP verzocht de houder van de handelsvergunning om opheldering te geven over de discrepantie in de houdbaarheid; het CHMP was bezorgd over de verschillende houdbaarheidstermijnen. De houder van de handelsvergunning legde uit dat deze termijnen niet waren geharmoniseerd, en stelde voor om voor Sandimmun de veiligste aanpak te volgen (d.w.z. om te kiezen voor een periode van 36 maanden) en voor Neoral-Sandimmun de laatste kortere termijn die in EU-landen via de wijzigingsprocedure werd goedgekeurd. Het CHMP stemde in met het voorstel van de houder van de handelsvergunning.

Rubriek 6.4 – Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De houder van de handelsvergunning bevestigde dat de bewaarcondities in de SPC's van Neoral-Sandimmun zachte gelatinecapsules en orale oplossingen al in overeenstemming zijn gebracht met de vereisten die zijn uiteengezet in het richtsnoer *Guideline on Declaration of Storage Conditions* (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 van 19 november 2007).

Aanbeveling

Samenvattend, bereikte het CHMP, op basis van de beoordeling van het voorstel van de houder van de handelsvergunning, de antwoorden op de vragenlijst en de lijst van openstaande problemen en na de discussies in het Comité, overeenstemming over geharmoniseerde sets van documenten met productinformatie voor de verschillende presentaties van Neoral-Sandimmun en verwante namen en keurde het deze goed.

In het licht van het bovenstaande is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Neoral-Sandimmun als positief kan worden beschouwd en de geharmoniseerde productinformatie kan worden goedgekeurd.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat,

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouders voorstelden, zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Neoral-Sandimmun en verwante namen (zie bijlage I).