

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny povolenia na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Sandimmun Neoral a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Sandimmun Neoral je mikroemulgovaná forma cyklosporínu. Cyklosporín je silný imunosupresívny liek, ktorý sa používa pri transplantácii solídnych orgánov a transplantácii kostnej drene na prevenciu rejekcie štepu a pri chorobe štep verzus hostiteľ (GVHD). Cyklosporín sa používa aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých je známe, že majú alebo môžu mať autoimunitný pôvod (endogénna uveitída, nefrotický syndróm, reumatoidná artritída, psoriáza a atopická dermatitída).

V porovnaní s liekom Sandimmun (forma cyklosporínu na báze oleja) liek Sandimmun Neoral (mikroemulgovaná forma) poskytuje dávkovú linearitu vzhľadom na expozíciu cyklosporínu, konzistentnejší profil absorpcie a zdá sa byť menej ovplyvnený súbežným príjmom potravy a denným rytmom. Tieto vlastnosti vedú celkovo k nižšej intraindividuálnej variabilite farmakokinetiky cyklosporínu a k silnejšej korelácii medzi minimálnymi koncentráciami a celkovou expozíciou. Vďaka týmto ďalším výhodám sa môže liek Sandimmun Neoral podávať nezávisle od času podávania jedla. Liek Sandimmun Neoral pri udržiavacom režime vytvára tiež jednotnejšiu expozíciu cyklosporínu počas celého dňa a aj zo dňa na deň.

Liek Sandimmun Neoral bol zaregistrovaný najprv v Nemecku vo februári 1993 a v EÚ je dostupný ako 10 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg mäkké želatínové kapsuly a 100 mg/ml perorálny roztok. Registrácia lieku Sandimmun Neoral bola založená na údajoch o účinnosti a bezpečnosti z klinických štúdií, v ktorých sa použila forma na báze oleja (Sandimmun), po prvýkrát registrovaná vo Švajčiarsku v decembri 1982. Na podporu registrácie lieku sa uskutočnili tiež ďalšie farmakokinetické a farmakodynamické štúdie, ako aj neklinické skúšania lieku Sandimmun Neoral.

V Európskej únii (EÚ) sú lieky Sandimmun a Sandimmun Neoral registrované na základe vnútroštátnych postupov. Liek Sandimmun je dostupný ako Sandimmun mäkké želatínové kapsuly (25 mg, 50 mg a 100 mg), Sandimmun perorálny roztok, 100 mg/ml a Sandimmun koncentrát na infúzy roztok, 50 mg/ml. Takisto nie sú povolené všetky indikácie v každej krajine.

V októbri 2010 bol liek Sandimmun Neoral zaradený do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhla Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien. Vzhľadom na odlišné vnútroštátne rozhodnutia členských štátov týkajúce sa povolenia lieku Sandimmun Neoral (a súvisiace názvy) Európska komisia (EK) informovala sekretariát výboru CHMP agentúry EMA o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30, ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien na vyriešenie odlišností medzi vnútroštátne schválenými súhrmi charakteristických vlastností lieku Sandimmun Neoral v celej EÚ/EHP.

• **Klinické aspekty**

Na dosiahnutie harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku držiteľ povolenia na uvedenie na trh použil znenie, ktoré je spoločné pre vnútroštátne súhrny charakteristických vlastností lieku vo väčšine členských štátov a základnú tabuľku s údajmi držiteľa povolenia na uvedenie lieku Sandimmun Neoral na trh (z 13. februára 2012), ako aj staršie predložené štúdie a odkazy na literatúru. Použil sa tiež schválený základný bezpečnostný profil z posledného 13. spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (EE/H/PSUR/0007/001) a verejnú výročnú správu z pediatrického postupu podľa článku 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Posudzovalo sa niekoľko oblastí nezhôd v informáciách o výrobku, ktoré sú uvedené ďalej:

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Indikácie transplantácii

- *Transplantácia solídnych orgánov:*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súlade s celkovou uvedenou stratégiou navrhol znenie indikácie, ktoré už bolo v EÚ schválené podľa návrhu pre 21 vnútroštatných označení obalu.

Výbor CHMP spochybnil odôvodnenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa uvedenia transplantácií konkrétnych orgánov v indikácii. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s výborom CHMP, že v časti 4.1 sa nemajú uvádzať transplantácie konkrétnych orgánov, ak to nie je vhodné. Znenie sa preto zmenilo.

Hlavné výhrady výboru CHMP v súvislosti s liečbou rejekcie sa týkali prechodu z takrolimu, liečby humorálnych rejekcií pri použití cyklosporínu a v prípade chronického poškodenia alogénneho štepu, ktoré sa pozorovalo ako chronická rejekcia. Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby zhromaždil všetky dostupné údaje o prechode na cyklosporín v prípade rejekcie pri použití akéhokoľvek iného imunosupresívneho lieku, nielen takrolimu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyriešil túto výhradu; na základe predložených údajov výbor CHMP súhlasil s držiteľom povolenia na uvedenie na trh, že v prípade rejekcie je bežným postupom prechod na iný liek. Diskutovalo sa tiež o zahrnutí výrazu „*celulárna*“ rejekcia, keďže diagnóza epizód humorálnej rejekcie je sporná. Výbor CHMP dospel k názoru, že zavedenie lieku Sandimmun Neoral na liečbu rejekcie je najvhodnejšie v prípade celulárnej rejekcie a nie humorálnej rejekcie, a to na základe mechanizmu účinku liekov CNI. Navrhnuté znenie bolo zmenené a schválené.

- *Transplantácia kostnej drene (BMT)*

Všetky členské štáty s výnimkou Nórska schválili indikáciu transplantácie kostnej drene a choroby GVHD.

Účinnosť cyklosporínu sa preukázala v prípade príjemcov transplantátu kostnej drene (BMT) v ôsmich štúdiách, ktoré sa uskutočnili v Európe a USA a zahŕňali celkovo 227 pacientov. Uskutočnilo sa sedem skúšaní v súvislosti s prevenciou choroby štep verzus hosťiteľ (GVHD), jedno skúšanie v súvislosti s liečbou akútnej choroby GVHD. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k názoru, že účinnosť cyklosporínu pri transplantácii kostnej drene a chorobe GVHD je náležite stanovená na základe údajov v pôvodnej žiadosti o uvedenie lieku na trh, publikovaných klinických štúdií a rozsiahleho klinického používania.

Výbor CHMP však spochybnil pomer prínosu a rizika cyklosporínu pri „*prevencii rejekcie štepu po transplantácii kostnej drene*“: výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby predložil údaje potvrdzujúce pozitívny pomer prínosu a rizika cyklosporínu pre frekvenciu neúspešnej transplantácie kmeňových buniek/štepu okrem prínosov a rizík (B/R) kondicionačnej liečby. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo svojej odpovedi potvrdil, že údaje z týchto štúdií, ako aj rozsiahle klinické skúsenosti podporujú indikáciu „*prevencia rejekcie štepu*“ pre cyklosporín. Výbor CHMP súhlasí s názorom držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP požiadal tiež o objasnenie prínosov a rizík cyklosporínu pri prevencii rejekcie štepu po nemyeloablatívnej transplantácii kmeňových buniek; výbor CHMP preskúmal stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh a považoval za nevyhnutné špecifikovať myeloablatívnu transplantáciu kmeňových buniek v porovnaní s nemyeloablatívnou transplantáciou kmeňových buniek v indikácii cyklosporínu.

Výbor CHMP požiadal tiež držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby objasnil, či sa má nadpis „*transplantácia kostnej drene*“ aktualizovať na „*transplantácia alogénnych kmeňových buniek*“, t. j. nezávisle od zdroja (iný ako non-hostiteľ) kmeňových buniek a blastov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyriešil výhrady výboru CHMP; výbor CHMP dospel k názoru, že klinické skúsenosti podporujú navrhnuté doplnenia indikácie. Znenie bolo schválené.

Iné indikácie ako transplantácie

- *Endogénna uveitída*

Znenie indikácie pre uveitídu a Behçetovu uveitídu, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je schválené v 14 krajinách EÚ.

Uskutočnil sa prieskum pôvodnej dokumentácie k lieku Sandimmun z veľkých trhov ako je Francúzsko, USA a Spojené kráľovstvo, ktorá obsahuje klinické výsledky celkovo z 15 globálnych štúdií. Dokumentácia k lieku Sandimmun sa použila ako podklad tohto prieskumu, keďže dokumentácia podporujúca schválenie novej cyklosporínovej formy (Sandimmun Neoral) bola založená na vyhodnotení farmakokinetiky, ktoré preukázalo ekvivalenciu medzi týmito 2 formami cyklosporínu (forma na báze oleja v porovnaní s mikroemulgovanou formou). Preverili a preskúmali sa tiež štúdie predložené na predĺženie povolenia na uvedenie na trh v EÚ.

V čase predloženia žiadosti v roku 1987 pre formu cyklosporínu na báze oleja (liek Sandimmun) bol k dispozícii rozsiahly súhrn klinických údajov o endogénnej uveitíde (Nussenblatt 1987). Uskutočnili sa dva typy štúdií, otvorené a kontrolované maskované štúdie na vyhodnotenie účinnosti cyklosporínu pri liečbe závažnej prechodnej a zadnej uveitídy ohrozujúcej zrak.

Výbor CHMP poznamenal, že podľa všetkých hlásení bola liečba cyklosporínom pre väčšinu pacientov prínosom. Aj keď mali niektorí pacienti nežiaduce účinky, väčšinou nefrotoxicitu, hypertenziu a metabolické poruchy, výbor CHMP poznamenal, že tieto nežiaduce účinky sú dobre známe a dajú sa kontrolovať úpravou dávkovania.

Na základe predložených údajov a ďalších publikovaných údajov výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika cyklosporínu pri liečbe endogénnej refraktérnej uveitídy vrátane Behčetovej uveitídy je pozitívny.

Výbor CHMP mal tiež otázky týkajúce sa rizika zhoršenia neurologických prejavov Behčetovej choroby pri užívaní cyklosporínu. Na základe literatúry a podporných údajov držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k názoru, že predložené údaje podporujú pozitívny pomer prínosu a rizika pre túto indikáciu a odporučil použitie cyklosporínu ako systémovej liečby pri neinfekčnej uveitíde a očných prejavoch Behčetovej choroby v prípade pacientov s neurologickými prejavmi. Znenie bolo schválené.

- *Nefrotický syndróm (NS)*

Znenie indikácie pre nefrotický syndróm, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je schválené v 16 krajinách EÚ.

Účinnosť lieku Sandimmun (forma cyklosporínu na báze oleja) sa preukázala v 4 randomizovaných kontrolovaných a 5 nekontrolovaných štúdiách. Klinické výsledky z 9 klinických štúdií sa analyzovali pomocou zlúčenia údajov zo všetkých štúdií (kontrolované a nekontrolované štúdie). V paralelných 9 uskutočnených štúdiách sa museli 2 dvojito zaslepené multicentrické štúdie kontrolované placebom a 1 multicentrická štúdia porovnávajúce cyklosporín s cyklofosfamidom v prípade pacientov rezistentných voči steroidom predčasne zastaviť pre nedostatok vhodných pacientov súhlasiacich s užívaním placebo alebo cytostatického lieku.

Boli tiež predložené pediatrické údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných štúdií. V čase predloženia žiadosti boli pacienti vo veku 17 rokov zaradení do skupiny „deti“.

Vzhľadom na uvedený súbor údajov výbor CHMP usúdil, že účinnosť lieku Sandimmun (forma cyklosporínu na báze oleja) sa preukázala v 4 randomizovaných kontrolovaných a 5 nekontrolovaných štúdiách, ako aj v štúdiách, ktorých sa zúčastnili pediatrickí pacienti. Nedávne skúšania tiež potvrdili prínos lieku Sandimmun Neoral pri rôznych formách nefrotického syndrómu v prípade detí a dospelých.

Výbor CHMP mal však výhrady, že aktuálna indikácia je príliš široká, keďže použitie pri sekundárnej glomerulonefritíde je sporné. Výbor CHMP preto požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby odôvodnil pozitívny pomer prínosu a rizika pre všetky nefrotické stavy s výnimkou primárnej glomerulonefritídy s minimálnymi zmenami, primárnej fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy alebo primárnej membránovej glomerulonefritídy. Výbor CHMP dospel k názoru, že táto indikácia má byť obmedzená na prípady primárnej glomerulonefritídy, ako sa uvádza vyššie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s názorom výboru CHMP a znenie bolo schválené.

- *Reumatoidná artritída (RA)*

Znenie indikácie pre reumatoidnú artritídu, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je schválené v 13 krajinách EÚ.

Odôvodnenie, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil pre navrhnutú indikáciu, bolo založené na týchto údajoch: prvá pilotná štúdia skúmajúca aktívnu reumatoidnú artritídu, v ktorej sa použila dávka 10 mg/kg/deň; pri transplantácii solídnych orgánov sa v tom čase používala polovičná dávka. Sľubný prínos znehovala renálna dysfunkcia a hypertenzia. Ďalšie štúdie, v ktorých sa použili nižšie dávky, preukázali lepší pomer prínosu a rizika. V európskych kontrolovaných dvojito zaslepených skúšaní sa použila dávka 5 mg/kg/deň, čo umožnilo titráciu smerom nadol na zistenie maximálnej tolerovanej dávky. Renálna dysfunkcia nad kritickou prahovou hodnotou, definovaná ako zvýšenie kreatinínu o 30 až 50 % v porovnaní s východiskovým bodom, bola menším problémom, keď sa liečba začala dávkou 2,5 mg/kg/deň. Kontrolné skupiny užívali buď placebo, azatioprin alebo D-penicilamín. Tieto údaje spolu so skúsenosťami v súvislosti s cyklosporínom pri iných ochoreniach, ktoré sa netýkali transplantácií, pomohli pri rozvrhu štyroch hlavných dvojito zaslepených skúšaní lieku Sandimmun (SIM) v USA a Kanade, kontrolovaných placebom skúmajúcich závažnú reumatoidnú artritídu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil výsledok klinickej účinnosti zo štúdií uskutočnených v USA a Kanade, a potom výsledky európskych štúdií.

Reumatoidná artritída je schválená terapeutická indikácia vo všetkých krajinách EÚ. Cyklosporín sa dôkladne skúmal v niekoľkých klinických skúšaní, ktorých sa zúčastnili pacienti s reumatoidnou artritídou, v prípade ktorých konvenčná liečba neúčinkuje alebo nie je vhodná, ako aj v mnohých publikovaných štúdiách, v ktorých sa cyklosporín používal v tejto indikácii. Výbor CHMP dospel k názoru, že dostupné údaje potvrdzujú použitie cyklosporínu v tejto indikácii: „*Liečba závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy.*“

- *Psoriáza*

Psoriáza je schválená terapeutická indikácia vo všetkých krajinách EÚ. Na základe rozsiahleho súhrnu klinických údajov o psoriáze a na základe referencií, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP považuje argumentáciu držiteľa povolenia na uvedenie na trh za prijateľnú, a preto súhlasí so znením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

- *Atopická dermatitída*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol takéto znenie pre danú indikáciu: „*Liek Sandimmun Neoral je indikovaný v prípade pacientov so závažnou atopickou dermatitídou, keď je potrebná systémová liečba.*“ Znenie indikácie pre atopickú dermatitídu, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je schválené v 15 krajinách EÚ.

Cyklosporín sa skúmal v niekoľkých klinických skúšaní skúmajúcich atopickú dermatitídu, hoci sa tieto štúdie podľa súčasných noriem považujú za malé. Pätnásť krajín EÚ už má presne navrhnuté označenie obalu a v krajinách, ktoré to nemajú, sa odchýlky nepovažujú za závažné. Na základe súhrnu klinických údajov o atopickej dermatitíde a na základe odkazov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP považuje argumentáciu držiteľa povolenia na uvedenie na trh za prijateľnú, a preto súhlasí s uvedeným znením.

- *Aplastická anémia*

Indikácia aplastická anémia je schválená len vo Francúzsku. Podľa zápisnice zo zasadnutia uskutočneného pred postúpením tejto veci, ktoré sa konalo 27. júla 2011 v súvislosti s prístupom k harmonizácii označenia obalu, agentúra súhlasila s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby sa použilo znenie v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré je spoločné pre väčšinu

členských štátov, a základná tabuľka s údajmi pre lieky Sandimmun a Sandimmun Neoral ako odôvodnené na základe preskúmania starších štúdií a odkazov na literatúru.

V súlade s touto zhodou držiteľ povolenia na uvedenie na trh neuviedol indikáciu aplastickej anémie v harmonizovanom označení obalu liekov Sandimmun a Sandimmun Neoral, keďže táto indikácia je schválená len v jednom z 27 členských štátov a nie je uvedená v tabuľke základných údajov pre lieky Sandimmun a Sandimmun Neoral. Výbor CHMP schválil tento návrh.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Táto časť obsahuje všeobecné časti, ako aj samostatné odseky pre každú indikáciu. Ďalej je uvedená celá revidovaná časť 4.2 podľa jednotlivých odsekov.

Dávkovanie:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol takéto znenie pre dávkovanie: „*Dávkové rozsahy pre perorálne podávanie sú len orientačné. Denné dávky lieku Neoral sa majú vždy podávať v dvoch rozdelených dávkach.*“ Výbor CHMP schválil výrok držiteľa povolenia na uvedenie na trh „*Dávkové rozsahy pre perorálne podávanie sú len orientačné.*“ Výrok „*Denné dávky lieku Neoral sa majú vždy podávať v dvoch rozdelených dávkach*“ však výbor CHMP schválil iba čiastočne, keďže slovo „*vždy*“ sa má vypustiť (v niektorých prípadoch bude možno potrebné podávať liek trikrát denne).

Výbor CHMP tiež požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby v súhrne charakteristických vlastností lieku špecifikoval, či sa má liek Sandimmun/Sandimmun Neoral podávať s jedlom alebo bez jedla alebo či sa liek môže podávať bez ohľadu na súbežný príjem jedla. Vzhľadom na úzky terapeutický rozsah cyklosporínu výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh o zohľadnenie príjmu cyklosporínu, aby sa znížila intraindividuálna variabilita. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uznal, že jedlo ovplyvňuje absorpciu cyklosporínu z formy lieku Sandimmun a v menšej miere z formy lieku Sandimmun Neoral. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol vo svojej odpovedi, že absolútne zmeny sa môžu považovať za malé, ale vzhľadom na úzky terapeutický rozsah cyklosporínu by bol vhodnejší štandardizovaný príjem jedla na zníženie intraindividuálnej variability. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto súhlasil s revíziou znenia odporúčajúcou konzistentné podávanie lieku Sandimmun Neoral vzhľadom na čas dňa a príjem jedla: „*Denné dávky lieku Sandimmun/Sandimmun Neoral sa majú vždy podávať v dvoch rozdelených dávkach rovnomerne rozdelených počas dňa, užívaných v rovnakom čase dňa, napr. ráno a večer. Odporúča sa konzistentné podávanie lieku Sandimmun Neoral vzhľadom na čas dňa a príjem jedla.*“ Výbor CHMP schválil toto znenie.

Na základe toho, že cyklosporín je silná účinná látka, ktorá je spojená so závažnými výhradami týkajúcimi sa bezpečnosti, výbor CHMP dospel k názoru, že v časti o dávkovaní má byť jasne uvedené, že Sandimmun/Sandimmun Neoral je liek, ktorý majú používať špecialisti v príslušnej terapeuticko-oblasti; pre časť 4.2 bolo schválené a uvedené všeobecné znenie.

Celkové monitorovanie dávkovania.

Výbor CHMP dospel k názoru, že všeobecný výrok o hodnote monitorovania ako usmerňujúceho faktora pre dávkovanie nie je prítomný. Tento typ informácií je v súlade so súhrnmi charakteristických vlastností lieku v niekoľkých členských štátoch.

Výbor CHMP mal výhrady, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol odlišný prístup k návrhom týkajúcim sa monitorovania pre skupinu pacientov po transplantácii a pre skupinu pacientov, ktorá nepodstúpila transplantáciu, ignorujúc merania hladín lieku v krvi v prípade iných indikácií ako sú transplantácie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo svojej odpovedi na požiadavku výboru CHMP upravil informáciu a pridal odkaz na upozornenie týkajúce sa možnosti sledovania hladín lieku v krvi v prípade iných indikácií ako sú transplantácie a zdôraznil tiež praktické postupy pre indikácie transplantácií. Výbor CHMP to schválil spolu s konečným znením častí 4.2 a 4.4.

Indikácie transplantácií:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol dve odlišné znenia pre každý odsek o transplantácii:

- *Transplantácia solidných orgánov*

Na základe najčastejšie schváleného znenia v členských štátoch EÚ a na základe najnovšej verzie od spoločnosti, pokiaľ ide o základnú tabuľku s údajmi z 13. februára 2012, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, ktoré už je schválené v 13 členských štátoch EÚ.

V pôvodných štúdiách lieku Sandimmun sa použili úvodné dávky v rozsahu 14 – 18 mg/kg/deň, ktoré sa následne znížili na udržiavaciu dávku v rozsahu 6 – 10 mg/kg/deň. Liek sa začal podávať 2 – 20 hodín pred operáciou. Na základe vyšších hodnôt C_{max} a AUC dosiahnutých pri užívaní lieku Sandimmun Neoral v porovnaní s liekom Sandimmun boli výsledné individuálne dávky lieku Sandimmun Neoral v priemere nižšie v porovnaní s liekom Sandimmun, čo podporuje nižšie dávky navrhnuté pre liek Sandimmun Neoral v súhrne charakteristických vlastností lieku. Ale keďže štúdie v pôvodnej dokumentácii k lieku Sandimmun sú staré a dávkovanie na základe týchto údajov je preto zastarané v porovnaní s inými režimami transplantácie, ktoré sa používajú v súčasnosti, výbor CHMP dospel k názoru, že dávkovanie sa má tiež riadiť podľa sledovania hladín cyklosporínu v krvi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s názorom výboru CHMP, a preto revidoval znenie dávkovania pre indikáciu transplantácie solidných orgánov.

- *Transplantácia kostnej drene*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil rozsiahle informácie vrátane dávkovaní použitých v klinických štúdiách, ktoré podporujú schválenie liekov Sandimmun a Sandimmun Neoral v indikáciách transplantácie kostnej drene. Po preskúmaní súboru údajov výbor CHMP prijal navrhnuté dávkovanie pre indikáciu transplantácie kostnej drene schválené v 16 členských štátoch EÚ.

Iné indikácie ako transplantácie:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol v rámci všeobecných odporúčaní nové všeobecné znenie, ktoré sa má uviesť v odseku o iných indikáciách ako sú transplantácie. Výbor CHMP súhlasil s tým, že sa má uviesť všeobecná informácia aplikovateľná na všetky tieto indikácie. Výbor CHMP však usúdil, že v tomto odseku sa majú doplniť odporúčania týkajúce sa ďalších kontrol, napr. kontroly funkcie pečene, bilirubínu, sérovej hladiny elektrolytov a krvného tlaku a že je vhodné použiť stanovenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie na základe spoľahlivej a reprodukovateľnej metódy namiesto stanovenia sérovej hladiny kreatinínu. Pokiaľ ide o podporu monitorovania funkcie obličiek, výbor CHMP dospel tiež k názoru, že nepravidelné sledovanie hladiny cyklosporínu v krvi je v týchto indikáciách tiež relevantné. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol príslušné znenie zahŕňajúce tieto odporúčania podľa požiadavky výboru CHMP.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v závere odporučil perorálne podávanie v iných indikáciách ako sú transplantácie vzhľadom na nedostatočné údaje a potenciálne riziko anafylaktických reakcií pri intravenóznom použití; V prípade dlhodobejšej neschopnosti užívať perorálny cyklosporín sa má zväžiť použitie intravenózneho cyklosporínu za predpokladu, že pri podávaní adekvátnej intravenóznej dávky sa vyžaduje obozretnosť. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto navrhol znenie, ktoré výbor CHMP schválil, čím sa vyriešila táto záležitosť.

V súvislosti s uvedením tohto odseku o iných indikáciách ako sú transplantácie držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol dávkovanie pre každú indikáciu inú ako je transplantácia (t. j. endogénna uveitída, nefrotický syndróm, reumatoidná artritída, psoriáza, atopická dermatitída). Na základe posúdenia návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh, odpovedí na zoznam otázok, odpovedí na zoznam nevyriešených otázok a na základe diskusií v rámci výboru, výbor CHMP schválil harmonizované znenie v časti 4.2 pre iné indikácie ako sú transplantácie.

Prechod z lieku Sandimmun na liek Sandimmun Neoral

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie pre odporúčania v súvislosti s prechodom medzi liekmi Sandimmun a Sandimmun Neoral v súlade so schváleným znením v 9 krajinách. Keďže takýto text vo vnútroštátnom označení obalu nemajú všetky krajiny a v niektorých krajinách je dostupný len liek Sandimmun Neoral, držiteľ povolenia na uvedenie na trh odporučil skrátenie navrhnutého textu. Výbor CHMP súhlasil s týmto prístupom a následne bolo schválené revidované znenie.

Prechod medzi perorálnymi cyklosporínovými formami

Znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, už je schválené v 24 krajinách a niekoľko ďalších krajín má veľmi podobné informácie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že informácie uvedené v navrhnutom harmonizovanom označení obalu poskytujú príslušné informácie lekárovi predpisujúcemu liek na optimalizovanie liečby pacienta. Vzhľadom na výhrady výboru CHMP však držiteľ povolenia na uvedenie na trh revidoval a skrátil pôvodne navrhnutý text, čo viedlo ku konečnému zneniu, ktoré výbor CHMP schválil.

Špeciálne populácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa odvolal na časť „iné indikácie ako transplantácie“ a navrhol dávkovanie pre každú špeciálnu populáciu (t. j. pacienti s poškodením funkcie obličiek, pacienti s poškodením funkcie pečene, pediatriká populácia, starší pacienti). Na základe posúdenia návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh, odpovedí na zoznam otázok, odpovedí na zoznam nevyriešených otázok a na základe diskusií v rámci výboru, výbor CHMP schválil harmonizované znenie časti 4.2 pre špeciálne populácie.

Spôsob podania

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie týkajúce sa spôsobu perorálneho podania, ktorý je schválený v 12 krajinách EÚ. Navrhnuté znenie bolo pre výbor CHMP prijateľné.

Časť 4.3 až 4.9 – od časti Kontraindikácie až po časť Predávkovanie

Prístup držiteľa povolenia na uvedenie na trh na dosiahnutie navrhnutého harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku vzhľadom na časti týkajúce sa bezpečnosti v súhrne charakteristických vlastností lieku (časť 4.3 až 4.9) sa mal použiť ako podklad pre najnovšie aktualizovanú základnú tabuľku s údajmi držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre liek Sandimmun Neoral z 13. februára 2012 (na základe odôvodnenia prieskumu predložených starších štúdií a identifikovaných odkazov na literatúru) a konečný základný bezpečnostný profil (CSP) z posledného 13. spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (EE/H/PSUR/0007/001).

Podľa usmernenia EÚ k implementácii výsledku spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku 29 krajín EÚ predložilo do 4 mesiacov po vydaní základného bezpečnostného profilu žiadosť o zmenu na zavedenie schváleného základného bezpečnostného profilu. Vzhľadom na to, že vo februári 2011 bolo počas 13. spoločného pracovného postupu v správe o periodickom rozbere bezpečnosti lieku schválené v spoločenstve EÚ harmonizované označenie obalu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že sa má výlučne používať schválený základný bezpečnostný profil (t. j. bez akýchkoľvek ďalších zmien). V novembri 2011 bol iniciovaný kompletný prieskum označenia obalu spoločnosti (základná tabuľka s údajmi pre obidva lieky Sandimmun a Sandimmun Neoral). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v tomto kontexte uskutočnil dôkladné porovnanie informácií zo základného bezpečnostného profilu schváleného vo februári 2011 a častí týkajúcich sa bezpečnosti v novovydaných základných tabuľkách s údajmi. Aby sa zabezpečilo zosúladenie základných informácií o bezpečnosti v aktualizovaných základných tabuľkách s údajmi so schválenými informáciami v základnom bezpečnostnom profile, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zvážiť uvedenie nových informácií o bezpečnosti v základnej tabuľke s údajmi v schválenom bezpečnostnom profile, teda pre príslušné časti týkajúce sa bezpečnosti v harmonizovaných európskych súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Harmonizované označenie obalu pre časť súhrnu charakteristických vlastností lieku týkajúcu sa bezpečnosti, ktoré navrhol držiteľ povolenia na

uviedenie na trh, bolo preto založené na schválenom základnom bezpečnostnom profile a vylepšené o niektoré novodoplnené informácie z úplného prieskumu označení obalu držiteľa povolenia na uvedenie na trh (základné tabuľky s údajmi).

Výbor CHMP schválil prístup držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Časť 4.3 - Kontraindikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol nasledujúce znenie pre uvedený odsek na základe znení použitých v základnej tabuľke s údajmi a v základnom bezpečnostnom profile, ako sa uvádza vyššie.

Cyklosporín je kontraindikovaný pre niektoré inhibítory reductázy HMG-CoA (statíny) vzhľadom na inhibičný potenciál cyklosporínu pre CYP3A4 a/alebo Pgp. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutoval o potrebe kontraindikácie statínov pre cyklosporín a potrebe ďalších kontraindikácií pre iné lieky/rastlinné výrobky.

Výbor CHMP usúdil, že použitie výrobkov obsahujúcich *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) pri liečbe miernej depresie pravdepodobne nevyváži potenciálne riziko akútnej rejeckie orgánu v dôsledku užívania ľubovníka bodkovaného; výbor CHMP preto požiadal o uvedenie kontraindikácie. Čo sa však týka inhibítorov reductázy HMG CoA (statíny), výbor CHMP súhlasil s tým, že striktná kontraindikácia nemusí byť zaručená; informácie v časti 4.4 sa však majú zdôrazniť. Výbor CHMP tiež usúdil, že substráty pre CYP3A4 a/alebo P-gp, v prípade ktorých sú zvýšené plazmatické hladiny spojené so závažnými výhradami týkajúcimi sa bezpečnosti, sa nemajú kombinovať s cyklosporínom (napr. dabigatran etexilát, bosentan, aliskirén). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s uvedením spomínanej kontraindikácie. Znenie bolo schválené.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pokiaľ ide o odseky týkajúce sa *lekárskeho dohľadu, lymfómov a iných malignít, geriatric, hyperkalémie, hypomagnezémie, hyperurikémie a špeciálnych pomocných látok*, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie pre základný bezpečnostný profil ako harmonizovaný text v súhrne charakteristických vlastností lieku. Výbor CHMP súhlasil so znením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o odseky týkajúce sa *infekcií, renálnej toxicity a hepatotoxicity, sledovania hladín cyklosporínu v prípade pacientov po transplantácii, hypertenzie, zvýšenej hladiny lipidov v krvi, živých oslabených očkovacích látok a interakcií*, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, o ktorom živo diskutoval a ktoré revidoval podľa požiadaviek výboru CHMP.

Pokiaľ ide o časť 4.2, výbor CHMP a držiteľ povolenia na uvedenie na trh diskutovali o znení pre každý pododsek o rôznych indikáciách, ktoré sú iné ako indikácie transplantácií, a tieto znenia boli schválené.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenia pre odseky *„Interakcie s jedlom, Liekové interakcie, Lieky, ktoré znižujú hladinu cyklosporínu, Lieky, ktoré zvyšujú hladinu cyklosporínu, Iné príslušné liekové interakcie, Odporúčania, Pediatrická populácia a Iné príslušné liekové interakcie.“*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie pre základný bezpečnostný profil ako harmonizovaný text v súhrne charakteristických vlastností lieku pre všetky časti s výnimkou ďalšieho textu týkajúceho sa interakcií s bosentanom/ambrisentanom a antracyklínovými antibiotikami.

Výbor CHMP nesúhlasil so znením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre túto časť. Výbor CHMP poskytol držiteľovi povolenia na uvedenie na trh podrobný návrh na jasnejšiu štruktúru a navrhol revíziu textu. Výbor CHMP tiež požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby poskytol podrobnejšie informácie, ktoré by pomohli pri úpravách dávkovania. Na základe

aktualizovaného prieskumu výbor CHMP napokon dospel k názoru, že by boli cenné ďalšie doplnenia v zoznamoch interagujúcich látok. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol tiež požiadaný, aby aktualizoval túto časť a uviedol viac informácií o inhibičnom potenciáli cyklosporínu vzhľadom na iné transportéry ako je P-gp. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil požadované údaje a vysvetlenia. Preto bolo schválené harmonizované znenie.

Časť 4.6 - Gravidita a laktácia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, ktoré výbor CHMP schválil s výnimkou jednej menšej pripomienky, ktorú držiteľ povolenia na uvedenie na trh vzal do úvahy. Znenie bolo schválené.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovať text v súhrne charakteristických vlastností lieku spolu so schváleným základným bezpečnostným profilom. Výbor CHMP súhlasil so znením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenia pre odseky *Súhrn bezpečnostného profilu, Dávky/vedľajšie účinky, Infekcie a infestácie a Neoplazmy, Ďalšie nežiaduce účinky lieku na základe skúseností po uvedení lieku na trh.*

Pokiaľ ide o odsek *Súhrn bezpečnostného profilu*, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uvedenie celkového súhrnu hlavných nežiaducich účinkov, ktoré boli najčastejšie hlásené v klinických skúšaníach. Výbor CHMP súhlasil s doplnením, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o odseky *Dávky/vedľajšie účinky, Infekcie a infestácie a Neoplazmy, Ďalšie nežiaduce účinky lieku na základe skúseností po uvedení lieku na trh*, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zosúladienie harmonizovaného textu v súhrne charakteristických vlastností lieku so schváleným základným bezpečnostným profilom. Výbor CHMP súhlasil s týmto prístupom a príslušnými zneniami, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

V súvislosti so znením v odseku *Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov lieku* držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil úplnú revíziu tabuľky nežiaducich účinkov lieku a zmenil mnohé údaje o frekvencii, vo väčšine prípadov na základe toho, že niekoľko nežiaducich účinkov lieku pochádzalo z údajov po uvedení lieku na trh a nebol prítomný menovateľ na odhadnutie frekvencie. Po preskúmaní návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh a vzhľadom na usmernenie k súhrnu charakteristických vlastností lieku výbor CHMP usúdil, že kategória „neznáme“ sa má použiť len vo výnimočných prípadoch; držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby dodržal klasifikáciu podľa základného bezpečnostného profilu, ak nie je stanovené inak. Konkrétnejšie, v súvislosti s údajmi o frekvenciách nežiaducich účinkov lieku v klinických skúšaníach výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby uviedol dôvody stanovenia odlišných frekvencií v porovnaní s vypočítanými frekvenciami, a preto boli vyslovené návrhy týkajúce sa niektorých nežiaducich účinkov lieku, ako je *hyperglykémia, bolesť hlavy, migréna, abdominálny diskomfort a gingiválna hyperplázia*. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prijal návrh na zmenu nežiaducich účinkov lieku podľa odporúčania výboru CHMP.

Uviedli sa tiež ďalšie zmeny vrátane niekoľkých navrhnutých znížených frekvencií; výbor CHMP požiadal o odôvodnenie, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh následne predložil. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež vysvetlil, prečo nie je v tabuľke nežiaducich účinkov uvedená konjunktivitída, depresia a strata sluchu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol revidované znenie, ktoré výbor CHMP schválil.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh napokon navrhol v tejto časti dve doplnenia vo forme dvoch nových odsekov *Akútna a chronická nefrotoxicita a Pediatrická populácia*. Tieto odseky neboli

uvedené v základnom bezpečnostnom profile. Výbor CHMP dospel k názoru, že navrhnutý text sa má uviesť a výbor CHMP preto súhlasil so zneniami, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Časť 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, ktoré bolo v súlade s celkovou stratégiou na navrhnutie harmonizovaného znenia na základe najčastejšie schváleného označenia obalu v celom spoločenstve EÚ. Výbor CHMP preto súhlasil s prístupom držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP však usudzuje, že údaje o použití lieku v prípade detí s nefrotickým syndrómom majú byť uvedené v odseku s nadpisom *Pediatrická populácia*. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyriešil tento bod a znenie bolo schválené.

Výbor CHMP požiadal tiež držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby predložil jasné odôvodnenie trochu odlišného opisu časti týkajúcej sa farmakodynamických vlastností lieku Sandimmun (perorálna forma aj injekcia) v porovnaní s verziami súhrnov charakteristických vlastností lieku pre liek Sandimmun Neoral. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že opraví túto časť a navrhol znenie pre lieky Sandimmun a Sandimmun Neoral, ktoré výbor CHMP prijal.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenia pre odseky „Absorpcia, Distribúcia, Biotransformácia a Eliminácia, Špeciálne populácie a Pediatrická populácia“ na základe harmonizovaného textu, ktorý už bol schválený v 13 krajinách EÚ. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, ktoré bolo v súlade s celkovou stratégiou na navrhnutie harmonizovaného znenia na základe najčastejšie schváleného označenia obalu v celom spoločenstve EÚ. Výbor CHMP to schválil s výnimkou určitých žiadostí o objasnenie, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh následne predložil spolu s podpornými údajmi.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh venoval celý pododsek porovnaniu liekov Sandimmun a Sandimmun Neoral. To sa podporilo, keďže je to dôležité pre štáty, v ktorých sa používajú obidve formy.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol znenie, ktoré bolo schválené v 18 až 24 členských štátoch v závislosti od odsekov. Aj keď už bol navrhnutý text schválený vo väčšine krajín EÚ, výbor CHMP dospel k názoru, že sú potrebné určité štrukturálne zmeny v texte. Keďže cyklosporín je z neklinického hľadiska dobre známa zlúčenina, výbor CHMP tiež požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby vypustil odsek týkajúci sa údajov o klinickej bezpečnosti v súvislosti so vznikom malignít.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyriešil tieto body, o ktorých sa zmienil výbor CHMP, a navrhol konečné znenie pre túto časť, ktoré výbor CHMP schválil.

Časť 6.3 – Čas použiteľnosti

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby vysvetlil rozpor, pokiaľ ide o čas použiteľnosti; výbor CHMP mal výhrady k odlišným časom použiteľnosti lieku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vysvetlil, že čas použiteľnosti lieku nie je harmonizovaný a navrhol použiť najbezpečnejší prístup k lieku Sandimmun (stanoviť čas použiteľnosti na 36 mesiacov) a skrátený čas použiteľnosti pre liek Sandimmun Neoral, ktorý je schválený v krajinách EÚ na základe postupu zmeny. Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Časť 6.4 – Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že podmienky na uchovávanie v súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre liek Sandimmun Neoral mäkké želatínové kapsuly a perorálne

roztoky už sú zosúladené s požiadavkami uvedenými v usmernení k vyhláseniu o podmienkach na uchovávanie (CPMP/QWP/609/96/2. rev. znenie z 19. novembra 2007).

Odporúčanie

Na základe posúdenia návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh, odpovedí na zoznam otázok, odpovedí na zoznam nevyriešených otázok a na základe diskusií v rámci výboru, výbor CHMP schválil a prijal harmonizované súbory dokumentov k informáciám o výrobku pre rôzne formy lieku Sandimmun Neoral a súvisiace názvy.

Výbor CHMP na základe uvedených skutočností považuje pomer prínosu a rizika lieku Sandimmun Neoral za priaznivý a harmonizované informácie o lieku za schváliteľné.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa, ktoré sa v tejto súvislosti vypracovali, sa uvádzajú v prílohe III pre liek Sandimmun a súvisiace názvy (pozri prílohu I).