

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Sandimmun in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Sandimmun je pripravek ciklosporina na oljni osnovi. Ciklosporin je močan imunosupresiv, ki se uporablja pri presaditvah parenhimskih organov in kostnega mozga pri ljudeh za preprečevanje zavrnitve presadka in reakcije presadka proti gostitelju (Graft Versus Host Disease – GVHD). Poleg tega se ciklosporin uporablja tudi pri različnih boleznih, za katere je znano ali pa se lahko domneva, da so avtoimunske (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, revmatoidni artritis, psoriaza in atopijski dermatitis).

V primerjavi z zdravilom Sandimmun (pripravkom ciklosporina na oljni osnovi) zdravilo Sandimmun Neoral (pripravek v obliki mikroemulzije) zagotavlja boljše linearno razmerje med odmerkom in izpostavljenostjo ciklosporinu ter doslednejši profil absorpcije in kaže manjšo dovzetnost za vpliv sočasnih obrokov hrane in dnevnega ritma. Na splošno te lastnosti povzročijo manjšo intraindividualno variabilnost farmakokinetičnih parametrov ciklosporina in tesnejšo povezavo med najnižjimi serumskimi koncentracijami in skupno izpostavljenostjo. Zaradi teh dodatnih prednosti se lahko zdravilo Sandimmun Neoral daje ne glede na obroke hrane. Poleg tega zdravilo Sandimmun Neoral zagotavlja enakomernejšo izpostavljenost ciklosporinu čez dan in od enega do drugega dneva pri vzdrževalnem zdravljenju.

Zdravilo Sandimmun Neoral je bilo prvič registrirano v Nemčiji februarja 1993 in je v EU na voljo v obliki mehkih želatinastih kapsul (10 mg, 25 mg, 50 mg in 100 mg) ter peroralne raztopine (100 mg/ml). Registracija zdravila Sandimmun Neoral je temeljila na podatkih o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih študij, izvedenih s pripravkom na oljni osnovi (Sandimmun), ki je bil prvič registriran decembra 1982 v Švici. V podporo vlogi za registracijo so bile izvedene še dodatne farmakokinetične in farmakodinamične študije ter predklinična preskušanja z zdravilom Sandimmun Neoral.

Registracija zdravil Sandimmun in Sandimmun Neoral v Evropski uniji poteka po nacionalnih postopkih. Zdravilo Sandimmun Neoral je na voljo kot Sandimmun Neoral mehke želatinaste kapsule (10 mg, 25 mg, 50 mg in 100 mg) ter Sandimmun Neoral peroralna raztopina (100 mg/ml). Zdravilo Sandimmun je na voljo kot Sandimmun mehke želatinaste kapsule (25 mg, 50 mg in 100 mg), Sandimmun peroralna raztopina (100 mg/ml) in Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje (50 mg/ml). Nekatere jakosti in farmacevtske oblike niso registrirane v vseh državah. Prav tako v nekaterih državah niso odobrene vse indikacije.

Oktober 2010 je bilo zdravilo Sandimmun Neoral vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki jo je zahtevala Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami. Zaradi različnih odločitev, ki so jih države članice sprejele na nacionalni ravni v zvezi z odobritvijo zdravila Sandimmun Neoral (in povezanih imen), je Evropska komisija obvestila sekretariat agencije EMA/odbora CHMP o uradni napotitvi po členu 30(2) Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami za odpravo neskladij med povzetki glavnih značilnosti zdravila Sandimmun Neoral, odobrenimi na nacionalni ravni na območju EU/EGP.

- **Klinični vidiki**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila uporabil besedilo, ki se uporablja v večini držav članic in v krovnem dokumentu (Core Data Sheet – CDS) za zdravilo Sandimmun Neoral (z dne 13. februarja 2012), ter predložil starejše študije in referenčno literaturo. Prav tako je uporabil dokument „Ključne informacije o varnostnem profilu zdravila“ (Core Safety Profile – CSP), odobren v okviru zadnjega postopka delitve dela pri oceni

PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001), in poročilo o oceni zdravila iz postopka delitve dela za uporabo zdravil v pediatriji po členu 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Številna neskladja v informacijah o zdravilu so obravnavali, kot sledi:

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Indikaciji, povezani s presaditvijo

- *Presaditev parenhimskih organov:*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v skladu z zgoraj omenjeno strategijo za indikacijo predlagal besedilo, ki je v tej obliki že odobreno v 21 državah EU.

CHMP je ugovarjal razlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za to, da bi v indikaciji navedli točno določene presaditve organov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z odborom CHMP, da v poglavju 4.1 ne bi smeli posebej opredeliti presaditve organov, razen kjer uporaba zdravila ni primerna. Besedilo je bilo ustrezno revidirano.

Glavni zadržki, ki jih je CHMP izrazil v zvezi z zdravljenjem zavrnitve, so bili povezani s preходом s takrolimusa, zdravljenjem humoralnih zavrnitev s ciklosporinom in zdravljenjem v primeru kronične poškodbe presadka, ki se obravnava kot kronična zavrnitev. CHMP je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zbere vse razpoložljive podatke o prehodu na ciklosporin v primeru zavrnitve pri uporabi katerega koli drugega imunosupresiva, ne samo takrolimusa. Imetnik dovoljenja za promet je odgovoril na omenjene zadržke; na podlagi predloženih podatkov se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet, da je prehod na drugo zdravilo v primeru zavrnitve običajna praksa.

Obravnavali so tudi vključitev pojma „celična“ zavrnitev, saj je diagnoza humoralnih zavrnitvenih reakcij sporna. CHMP je menil, da je glede na mehanizem delovanja zaviralcev kalcinevrina uporaba zdravila Sandimmun za zdravljenje zavrnitve primernejša pri celični kot pri humoralni zavrnitvi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je s tem strinjal. Predlagano besedilo je bilo ustrezno revidirano in usklajeno.

- *Presaditev kostnega mozga (bone marrow transplantation – BMT)*

Indikacija presaditev kostnega mozga in GVHD je odobrena v vseh državah članicah, razen na Norveškem.

Učinkovitost ciklosporina pri bolnikih s presajenim kostnim mozgom so dokazali v osmih študijah s skupno 227 bolniki, ki so jih izvedli v Evropi in Združenih državah. Poleg tega so izvedli sedem preskušanj v zvezi s preprečevanjem reakcije presadka proti gostitelju (GVHD) in eno preskušanje v zvezi z zdravljenjem akutne GVHD. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da učinkovitost ciklosporina pri presaditvi kostnega mozga in GVHD zadovoljivo dokazujejo podatki iz prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, objavljene klinične študije in obsežna klinična uporaba.

Kljub temu je imel CHMP pomisleke glede pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi pri indikaciji „preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi kostnega mozga“: zahteval je, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži podatke, ki potrjujejo, da je razmerje med tveganji in koristmi ciklosporina v smislu stopnje neuspešnosti vsaditve matičnih celic/odpovedi presadka ugodnejše od razmerja med tveganji in koristmi pripravljalnega zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v odgovoru potrdil, da tako podatki iz teh študij kot tudi obsežne klinične izkušnje kažejo, da je indikacija „preprečevanje zavrnitve presadka“ za ciklosporin upravičena. CHMP se je strinjal s tem mnenjem.

CHMP je zahteval tudi razjasnitev razmerja med tveganji in koristmi ciklosporina pri preprečevanju zavrnitve presadka po nemioloablativni presaditvi matičnih celic; CHMP je preučil mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in menil, da razlikovanje med mieloablativno in nemioloablativno presaditvijo matičnih celic pri indikaciji za ciklosporin ni potrebno.

CHMP je prav tako zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom presodi, ali bi bilo treba naslov „*presaditev kostnega mozga*“ spremeniti v „*alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic*“, tj. neodvisna od vira (ki ni negostiteljski) matičnih celic in blastnih celic. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril na zadržke odbora CHMP; slednji meni, da klinične izkušnje kažejo, da je predlagana dopolnitev indikacije upravičena. Besedilo je bilo ustrezno usklajeno.

- Sandimmun in povezana imena 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

CHMP je ugotovil, da so dovoljenja za promet z zdravilom Sandimmun in povezanimi imeni 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje odobrena samo za zgoraj omenjeni indikaciji, povezani s presaditvijo (tj. presaditev parenhimskih organov in presaditev kostnega mozga). To so v okviru tega postopka v skladu s členom 30 potrdili.

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

- *Endogeni uveitis*

Besedilo za indikacijo uveitis in Behçetova bolezen, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odobreno v 14 državah EU.

Pregledali so prvotno dokumentacijo zdravila Sandimmun iz najpomembnejših trgov, kot so Francija, Združene države in Združeno kraljestvo, ki vsebuje klinične podatke iz skupno 15 globalnih študij. Dokumentacijo zdravila Sandimmun so kot podlago za pregled uporabili zato, ker je dokumentacija v podporo vlogi za odobritev novega pripravka ciklosporina (Sandimmun Neoral) temeljila na farmakokinetičnih podatkih, ki so pokazali enakovrednost obeh oblik ciklosporina (pripravka na oljni osnovi in mikroemulzije). Poleg tega so preverili in pregledali tudi študije, predložene ob podaljšanjih dovoljenja za promet z zdravilom v EU.

V času predložitve pripravka ciklosporina na oljni osnovi, zdravila Sandimmun leta 1987, je bil na voljo izčrpen povzetek kliničnih podatkov o endogenem uveitisu (Nussenblatt 1987). Za oceno učinkovitosti ciklosporina pri zdravljenju hudega intermediarnega in posteriornega uveitisa, ki ogrožata vid, so izvedli dve vrsti študij – odprto in nadzorovano slepo študijo.

CHMP je ugotovil, da je v vseh poročilih večina bolnikov imela koristi od zdravljenja s ciklosporinom. Čeprav so pri nekaterih bolnikih opazili neželene učinke, zlasti nefrotoksičnost, hipertenzijo in prebavne motnje, je CHMP ugotovil, da so ti neželeni učinki že dobro znani in jih je mogoče obvladovati s prilagajanjem odmerka.

Na podlagi predloženih podatkov in drugih javno dostopnih podatkov je CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi ciklosporina pri zdravljenju neodzivnega endogenega uveitisa, vključno z Behçetovo boleznijo, pozitivno.

CHMP je imel tudi vprašanja v zvezi s tveganjem za poslabšanje nevroloških znakov Behçetove bolezni zaradi ciklosporina. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da predloženi podatki iz literature in spremljajoči podatki dokazujejo, da je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji pozitivno, in hkrati priporočil uporabo ciklosporina za sistemsko zdravljenje tako neinfekcijskega uveitisa kot tudi očesnih znakov Behçetove bolezni pri bolnikih brez nevroloških znakov. Besedilo je bilo ustrezno usklajeno.

- *Nefrotski sindrom (NS)*

Besedilo za indikacijo nefrotski sindrom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odobreno v 16 državah EU.

Učinkovitost zdravila Sandimmun (pripravka ciklosporina na oljni osnovi) so dokazali v 4 randomiziranih nadzorovanih in 5 nenadzorovanih študijah. Klinične rezultate iz teh 9 kliničnih študij so analizirali po združitvi podatkov iz vseh študij (nadzorovanih in nenadzorovanih). Vzporedno s temi 9 študijami sta potekali še 2 dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji in 1

multicentrična študija, v katerih so ciklosporin primerjali s ciklofosfamidom pri bolnikih, odpornih proti steroidnim zdravilom, vendar so jih morali predčasno prekiniti zaradi premajhnega števila primernih bolnikov, ki bi privolili v zdravljenje s placebom ali citostatiki.

Predloženi so bili tudi podatki iz nadzorovanih in nenadzorovanih študij pri pediatričnih bolnikih. V času predložitve so bili kot „otroci“ opredeljeni bolniki do vključno 17. leta starosti.

Na podlagi omenjenega nabora podatkov je CHMP zaključil, da so v 4 randomiziranih nadzorovanih in 5 nenadzorovanih študijah ter študijah pri pediatričnih bolnikih uspeli dokazati učinkovitost zdravila Sandimmun (pripravka ciklosporina na oljni osnovi). Poleg tega so v nedavnih preskušanjih potrdili koristi zdravila Sandimmun pri različnih oblikah nefrotskega sindroma pri otrocih in odraslih.

Kljub temu je CHMP izrazil zadržke v zvezi z dejstvom, da je trenutna indikacija preširoka, saj je uporaba zdravila pri sekundarnem glomerulonefritisu sporna. Zato je od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahteval, da utemelji pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za vse nefrotske bolezni, razen za primarni glomerulonefritis z minimalnimi spremembami, primarno fokalno segmentno glomerulosklerozo in primarni membranski glomerulonefritis. CHMP je menil, da bi morala biti indikacija omejena na omenjene primere primarnega glomerulonefritisa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z mnenjem odbora CHMP, zato je bilo besedilo ustrezno usklajeno.

- *Revmatoidni artritis (RA)*

Besedilo za indikacijo revmatoidni artritis, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odobreno v 13 državah EU.

Utemeljitev, ki jo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podal za predlagano indikacijo, je temeljila na naslednjih podatkih: v prvotni poskusni študiji pri bolnikih z aktivno obliko revmatoidnega artritisa so uporabili odmerek 10 mg/kg/dan, kar je polovica odmerka, ki se je takrat uporabljal pri presaditvah parenhimskih organov. Obetavne koristi so zasenčile ledvične disfunkcije in hipertenzija. Poznejše študije, v katerih so uporabili manjše odmerke, so pokazale ugodnejše razmerje med tveganji in koristmi. V evropskih nadzorovanih dvojno slepih preskušanjih so uporabili odmerek 5 mg/kg/dan, ki so ga lahko postopoma zmanjševali do največjega tolerančnega odmerka. Ledvična disfunkcija nad kritično mejno vrednostjo, tj. ko je kreatinin povišan za 30–50 % glede na izhodišče, je bila manj kritična, kadar so zdravljenje začeli z odmerkom 2,5 mg/kg/dan. V kontrolnih skupinah so uporabljali placebo, azatioprin ali D-penicilamin. S pomočjo teh podatkov in izkušenj s ciklosporinom pri drugih boleznih, ki niso povezane s presaditvijo, so v Združenih državah in Kanadi zasnovali štiri ključna s placebom nadzorovana dvojno slepa preskušanja zdravila Sandimmun (SIM) pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o klinični učinkovitosti iz študij v Združenih državah in Kanadi ter nato še iz evropskih študij.

Revmatoidni artritis je terapevtska indikacija, ki je odobrena v vseh državah EU. Ciklosporin so obsežno raziskali v več kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, pri katerih običajna zdravila niso bila učinkovita ali primerna, in v številnih objavljenih študijah, v katerih so poročali o uporabi ciklosporina pri tej indikaciji. CHMP je menil, da razpoložljivi podatki potrjujejo upravičenost uporabe ciklosporina pri naslednji indikaciji: „*Zdravljenje hudega aktivnega revmatoidnega artritisa.*”

- *Psoriza*

Psoriza je terapevtska indikacija, ki je odobrena v vseh državah EU. Na podlagi izčrpnega povzetka kliničnih podatkov o psorizi in referenčne literature, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP zaključil, da je utemeljitev imetnika dovoljenja za promet zadovoljiva, zato se je strinjal s predlaganim besedilom.

- *Atopijski dermatitis*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za to indikacijo predlagal naslednje besedilo: „*Zdravilo Sandimmun je indicirano pri bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje.*“ Besedilo za indikacijo atopijski dermatitis, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odobreno v 15 državah EU.

Ciklosporin so raziskali v več kliničnih preskušanjih pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, vendar pa je študij po sodobnih standardih malo. 15 držav EU že ima povsem enako besedilo, kot je bilo predlagano, v drugih državah pa odstopanja niso velika. Zato je CHMP na podlagi povzetka kliničnih podatkov o atopijskem dermatitisu in referenčne literature, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zaključil, da je utemeljitev imetnika dovoljenja za promet zadovoljiva in se je strinjal z zgoraj navedenim besedilom.

- *Aplastična anemija*

Indikacija aplastična anemija je odobrena samo v Franciji. V zapisniku seje pred začetkom napotitvenega postopka, ki je potekala 27. julija 2011 in na kateri so obravnavali pristop k uskladitvi označevanja, je navedeno, da se je agencija strinjala s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se uporabi besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki se uporablja v večini držav članic in krovnih dokumentih za zdravili Sandimmun in Sandimmun Neoral, kar je podprl tudi pregled starejših študij in referenčne literature.

V skladu s tem dogovorom imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v usklajene informacije o zdravilih Sandimmun in Sandimmun Neoral ni vključil indikacije aplastična anemija, saj je ta odobrena samo v eni od 27 držav članic in ni navedena v krovnih dokumentih za zdravili Sandimmun in Sandimmun Neoral. CHMP je ta predlog odobril.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

To poglavje vsebuje tako splošne odstavke kot tudi posebna podpoglavja za vsako od indikacij. V nadaljevanju je pregled celotnega poglavja 4.2 po posameznih podpoglavjih.

Odmerjanje:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za podpoglavje o odmerjanju predlagal naslednje besedilo: „*Razpone odmerkov za peroralno uporabo je treba upoštevati zgolj kot smernice. Dnevne odmerke zdravila Sandimmun je treba vedno dati v dveh deljenih odmerkih.*“ CHMP je odobril stavek imetnika dovoljenja „*razpone odmerkov za peroralno uporabo je treba upoštevati zgolj kot smernice*“. Stavek „*dnevne odmerke zdravila Sandimmun je treba vedno dati v dveh deljenih odmerkih*“ pa je CHMP odobril le delno, saj bi bilo treba besedo „*vedno*“ izpustiti (v nekaterih primerih je namreč potrebno odmerjanje trikrat na dan).

Poleg tega je CHMP od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahteval, da v povzetku glavnih značilnosti zdravila navede, ali je treba zdravilo Sandimmun/Sandimmun Neoral jemati s hrano ali brez nje oziroma ali se lahko zdravilo jemlje neodvisno od obrokov hrane. Glede na ozko terapevtsko okno ciklosporina je CHMP zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom presodi, kako bi se moral ciklosporin jemati, da bi se zmanjšala intraindividualna variabilnost. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da hrana vpliva na absorpcijo ciklosporina iz zdravila Sandimmun in v manjši meri tudi iz zdravila Sandimmun Neoral. V odgovoru je navedel, da so absolutne spremembe majhne, vendar bi bilo zaradi ozkega terapevtskega okna ciklosporina za zmanjšanje intraindividualne variabilnosti primernejše standardizirano jemanje glede na obroke hrane. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je zato strinjal s spremembo besedila in priporočil jemanje zdravila Sandimmun po ustaljenem urniku glede na čas dneva in obroke hrane, kot sledi: „*Dnevne odmerke zdravila Sandimmun/Sandimmun Neoral je treba ~~vedno~~ dati v dveh deljenih odmerkih, enakomerno*“

porazdeljenih čez dan, ki jih je treba vzeti ob istem času, na primer zjutraj in zvečer. Priporoča se, da se zdravilo Sandimmun jemlje po ustaljenem urniku glede na čas dneva in obroke hrane." CHMP je to besedilo odobrilo.

Poleg tega je CHMP zaradi dejstva, da je ciklosporin močna zdravilna učinkovina, povezana z resnimi varnostnimi tveganji, menil, da bi moralo biti v poglavju o odmerjanju jasno navedeno, da je Sandimmun/Sandimmun Neoral zdravilo, ki ga lahko predpisujejo samo specialisti na zadevnem terapevtskem področju; sestavljeno je bilo splošno besedilo, ki je bilo vključeno v poglavje 4.2.

Splošno spremljanje odmerjanja.

CHMP je menil, da manjka splošno opozorilo o pomembnosti spremljanja bolnika pri določanju odmerka. Tovrstna informacija je vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila v več državah članicah.

CHMP je bil zaskrbljen zaradi dejstva, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal različne načine spremljanja pri bolnikih po presaditvi in bolnikih, ki niso prestali presaditve, pri čemer ni omenil meritev koncentracij ciklosporina v krvi pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je odzval tako, da je v informacije premišljeno vključil možnost spremljanja koncentracij v krvi pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo, in še dodatno izpostavil praktične protokole pri indikacijah, povezanih s presaditvijo. CHMP se je s tem strinjal, zato je bilo besedilo poglavij 4.2 in 4.4 ustrezno usklajeno.

Indikaciji, povezani s presaditvijo:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal dve različni besedili za vsakega od odstavkov o presaditvi:

- *Presaditev parenhimskih organov*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval besedilo, ki je odobreno v največ državah članicah EU, in najnovejšo različico krovnega dokumenta farmacevtske družbe (CDS) z dne 13. februarja 2012 ter predlagal besedilo, ki je že odobreno v 13 državah članicah EU.

V prvotnih študijah zdravila Sandimmun so uporabili začetne odmerke v razponu od 14-18 mg/kg/dan, ki so jih postopoma zmanjševali do vzdrževalnega odmerka v razponu od 6-10 mg/kg/dan. Zdravilo so začeli dajati od 2–20 ur pred operacijo. Ker so bile vrednosti C_{max} in AUC po uporabi zdravila Sandimmun Neoral višje kot po uporabi zdravila Sandimmun, so bili odmerki zdravila Sandimmun Neoral, ki so jih določili za posamezne bolnike, v povprečju manjši kot odmerki zdravila Sandimmun. To kaže na to, da so manjši odmerki, ki so bili v predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila predlagani za zdravilo Sandimmun Neoral, upravičeni. Ker pa so študije v prvotni dokumentaciji zdravila Sandimmun stare in ker je odmerjanje na podlagi teh podatkov zastarelo ob upoštevanju različnih načinov presaditve, ki se uporabljajo danes, je CHMP menil, da je treba pri določanju odmerkov upoštevati tudi koncentracije ciklosporina v krvi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z mnenjem odbora CHMP in ustrezno spremenil besedilo o odmerjanju pri indikaciji presaditev parenhimskih organov.

- *Presaditev kostnega mozga*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil izčrpne podatke, vključno s podatki o odmerkih, uporabljenih v kliničnih študijah, ki so podprli odobritev zdravil Sandimmun in Sandimmun Neoral za indikacije presaditev kostnega mozga. Po pregledu nabora podatkov je CHMP menil, da je predlagano odmerjanje pri indikaciji presaditev kostnega mozga, ki je odobreno v 16 državah članicah, sprejemljivo.

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal novo splošno besedilo v obliki splošnih priporočil za uvod v odstavek o indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo. CHMP se je strinjal, da je vključitev splošnih informacij, ki se nanašajo na vse te indikacije, smiselna. Vendar pa je menil, da je treba ta odstavek dopolniti s priporočili za opravljanje dodatnih preverjanj, npr. delovanja jeter, bilirubina, elektrolitov v serumu in krvnega tlaka, ter z opombo, da je bolje uporabiti hitrost glomerulne filtracije, določeno z zanesljivo in ponovljivo metodo, kot serumsko koncentracijo kreatinina. Prav tako je CHMP menil, da bi bilo pri teh indikacijah poleg pogostejšega preverjanja delovanja ledvic potrebno tudi občasno preverjanje koncentracij ciklosporina v krvi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal ustrezno besedilo, v katero je vključil priporočila, ki jih je zahteval odbor CHMP.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo, zaradi pomanjkljivih podatkov in možnega tveganja za anafilaktične reakcije pri intravenski uporabi, predlagal peroralno uporabo zdravila; CHMP je predlog odobril. Vendar pa je v primerih, ko peroralna uporaba ciklosporina dalj časa ni mogoča, treba razmisliti o intravenski uporabi, pri čemer je treba zagotoviti, da se uporabi ustrezen intravenski odmerek. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zato v zvezi s tem predlagal ustrezno besedilo, ki ga je CHMP odobril.

Na podlagi uvodnega odstavka pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal odmerjanje za vsako od teh indikacij (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, revmatoidni artritis, psoriaza in atopijski dermatitis). Po preučitvi predloga imetnika dovoljenja za promet, njegovih odgovorov na seznam vprašanj (LoQ) in seznam odprtih vprašanj (LoOI) ter razpravi znotraj odbora je CHMP odobril ustrezno usklajeno besedilo poglavja 4.2 za indikacije, ki niso povezane s presaditvijo.

Prehod z zdravila Sandimmun na zdravilo Sandimmun Neoral

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo za priporočila v zvezi s preходом z zdravila Sandimmun na zdravilo Sandimmun Neoral, ki je skladno z besedilom, odobrenim v 9 državah. Ker v nekaterih državah to besedilo ni vključeno v informacije o zdravilu in ker je v nekaterih državah na voljo samo zdravilo Sandimmun Neoral, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priporočil skrajšanje predlaganega besedila. CHMP se je s tem pristopom strinjal, zato so se dogovorili o ustrezni spremembi besedila.

Prehod med različnimi peroralnimi oblikami ciklosporina

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odobreno v 24 državah in zelo podobno besedilom v več drugih državah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da informacije, vključene v predlagano usklajeno besedilo, vsebujejo pomembne podatke, ki omogočajo zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, da optimizirajo zdravljenje. Vendar pa je zaradi zadržkov odbora CHMP imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ponovno pregledal in skrajšal predlagano besedilo ter pripravil končno različico, ki jo je CHMP odobril.

Posebne skupine bolnikov

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pri poglavju „indikacije, ki niso povezane s presaditvijo“ predlagal tudi odmerjanje za vsako od posebnih skupin bolnikov (to so bolniki z okvaro ledvic, bolniki z okvaro jeter, pediatrični bolniki in starejši bolniki). Po preučitvi predloga imetnika dovoljenja za promet, njegovih odgovorov na seznam vprašanj in seznam odprtih vprašanj ter razpravi znotraj odbora je CHMP odobril ustrezno usklajeno besedilo poglavja 4.2 za posebne skupine bolnikov.

Način uporabe

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo v zvezi z načinom peroralne uporabe, ki je odobreno v 12 državah EU. CHMP je menil, da je predlagano besedilo sprejemljivo.

Poglavja od 4.3 do 4.9 – od „Kontraindikacije“ do „Preveliko odmerjanje“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je k predlagani uskladitvi poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, povezanih z varnostjo (poglavja od 4.3 do 4.9), pristopil tako, da je za osnovo uporabil najnovejšo različico krovnega dokumenta družbe (CDS) za zdravilo Sandimmun Neoral z dne 13. februarja 2012 (kar je podprl tudi pregled predloženih starejših študij in referenčne literature) in končno različico dokumenta „Ključne informacije o varnosti zdravila“ (CSP), ki je bil sprejet v okviru zadnjega postopka delitve dela pri oceni PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

V skladu s smernicami EU o izvajanju dogovorov, sprejetih v okviru postopka delitve dela pri oceni PSUR, je 29 držav EU v 4 mesecih po objavi CSP predložilo spremembe, potrebne za izvajanje dogovorjenega CSP. Ker so se države EU v okviru postopka delitve dela pri oceni PSUR 13. februarja 2011 uspele dogovoriti o usklajenem besedilu, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odločil, da bo uporabil sprejeti CSP v celoti (tj. brez nadaljnjih sprememb). Novembra 2011 se je začel natančen pregled dokumentov družbe (krovnih dokumentov za zdravili Sandimmun in Sandimmun Neoral). Na podlagi tega pregleda sta bili sprejeti dokončni različici obeh krovnih dokumentov, ki sta bili objavljeni 13. februarja 2012. Na osnovi tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom natančno primerjal informacije v CSP, ki je bil odobren februarja 2011, in poglavja o varnosti v najnovejših krovnih dokumentih. Za zagotovitev skladnosti temeljnih informacij o varnosti v najnovejših krovnih dokumentih z informacijami v odobrenem CSP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da se informacije o varnosti, ki so bile na novo vključene v CDS, dodajo v odobreni CSP ter posledično tudi v poglavja o varnosti v usklajenem SmPC. Usklajeno besedilo za poglavje o varnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je torej temeljilo na odobrenem CSP, ki so mu dodali nekatere nove informacije iz natančnega pregleda dokumentov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (krovnih dokumentov).

CHMP se je strinjal s pristopom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V skladu z navedenim zgoraj je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zgoraj omenjeni odstavek predlagal naslednje besedilo na podlagi besedil, uporabljenih v CDS in CSP.

Ciklosporin je kontraindiciran za nekatere zaviralce reduktaze HMG-CoA (statine) zaradi možnega zaviralnega učinka na CYP3A4 in/ali P-glikoprotein. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je preučil potrebo po kontraindikaciji statinov za ciklosporin in po dodatnih kontraindikacijah za druga zdravila/zelišča.

CHMP je menil, da koristi pripravkov, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko) in se uporabljajo za zdravljenje blažje depresije, niso večje od možnega tveganja za akutno zavrnitev organov zaradi indukcijskih lastnosti šentjanževke; CHMP je zahteval, da se vključi ustrezna kontraindikacija. Po drugi strani se je strinjal, da v primeru zaviralcev reduktaze HMG CoA (statinov) ni nujna stroga kontraindikacija, vendar je menil, da je treba okrepiti informacije v poglavju 4.4. Poleg tega je CHMP menil, da se substrati CYP3A4 in/ali P-glikoproteina, katerih zvišane plazemske koncentracije so povezane z resnimi varnostnimi tveganji, ne smejo uporabljati v kombinaciji s ciklosporinom (npr. dabigatran eteksilat, bosentan, aliskiren). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal z vključitvijo zgoraj omenjenih kontraindikacij. Besedilo je bilo ustrezno usklajeno.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se za uskladitev besedila odstavkov v poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila *Zdravniški nadzor, Limfomi in druge maligne spremembe, Geriatrija, Hiperkaliemija, Hipomagneziemija in Hiperurikemija* ter *Posebne pomožne snovi*, uporabi besedilo iz CSP. CHMP se je s predlaganim besedilom strinjal.

Prav tako je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z zahtevami odbora CHMP predlagal, podrobno obravnaval in ponovno preučil besedila za podpoglavja o *infekcijah, toksičnosti za ledvice in jetra, spremljanju koncentracij ciklosporina pri bolnikih po presaditvi, hipertenziji, zvišanih vrednostih lipidov v krvi, živih oslabljenih cepivih in medsebojnem delovanju z drugimi zdravili*.

Podobno kot pri poglavju 4.2 sta se odbor CHMP in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovorila tudi o besedilih za vsakega od podpoglavij za različne indikacije, ki niso povezane s presaditvijo.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedila za podpoglavja „*Medsebojno delovanje s hrano, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, Zdravila, ki znižujejo koncentracije ciklosporina, Zdravila, ki zvišujejo koncentracije ciklosporina, Druge pomembne interakcije, Priporočila, Pediatrična populacija in Druge pomembne interakcije*“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se za uskladitev besedila vseh podpoglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila uporabi besedilo iz CSP, razen za dodatno besedilo glede medsebojnega delovanja z bosentanom/ambrisentanom in antraciklini.

CHMP se ni strinjal z besedilom, ki ga je za to poglavje predlagal imetnik dovoljenja za promet. CHMP je imetniku dovoljenja za promet z zdravilom posredoval podrobne predloge za jasnejšo zgradbo besedila in predlagal ustrezne spremembe. Poleg tega je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi podrobnejše informacije, ki bi lahko pomagale pri prilagajanju odmerkov. Prav tako je CHMP menil, da bi bilo koristno dodatno dopolniti seznam zdravil, pri katerih prihaja do medsebojnega delovanja, glede na najnovejše raziskave. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je moral poleg tega to poglavje posodobiti z dodatnimi informacijami o možnem zaviralnem učinku ciklosporina na druge prenašalce poleg P-glikoproteina. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil ustrezne podatke in pojasnila. Nato so sprejeli usklajeno besedilo.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo, s katerim se je CHMP strinjal oziroma je imel zgolj eno manjšo pripombo, ki jo je imetnik dovoljenja upošteval. Besedilo je bilo ustrezno usklajeno.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila uskladi v skladu z odobrenim CSP. CHMP se je s predlaganim besedilom strinjal.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedila za podpoglavja *Povzetek varnostnega profila, Odmerki/neželeni učinki, Infekcijske in parazitske bolezni, Novotvorbe in Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se v podpoglavje *Povzetek varnostnega profila* vključi splošni povzetek glavnih neželenih učinkov, o katerih so najpogostejše poročali v kliničnih preskušanjih. CHMP se je s predlagano dopolnitvijo strinjal.

Pri podpoglavjih *Odmerki/neželeni učinki, Infekcijske in parazitske bolezni, Novotvorbe in Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja* je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal uskladitev besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila z odobrenim CSP. CHMP se je strinjal s tem pristopom in predlaganim besedilom.

Kar se tiče besedila v podpoglavju *Preglednica s povzetkom neželenih učinkov*, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v celoti revidiral preglednico z neželenimi učinki in spremenil številne številčne podatke o pogostosti, večinoma zato, ker številni neželeni učinki izvirajo iz podatkov v obdobju trženja in je manjkal imenovalec za oceno pogostosti. Med pregledom predloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je CHMP ob upoštevanju smernic o povzetkih glavnih značilnosti zdravila izrazil mnenje, da bi bilo treba kategorijo „ni znano“ uporabiti le v izjemnih primerih; imetnika dovoljenja za promet je pozval, naj upošteva razvrstitev v skladu s CSP, razen če so odstopanja primerno utemeljena. Natančneje je CHMP ob upoštevanju podatkov o pogostosti neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih od imetnika dovoljenja za promet zahteval, da poda razloge za navedbo pogostosti, ki so drugačne od izračunanih, zato so bili podani predlogi v zvezi z nekaterimi neželenimi učinki, kot so *hiperglikemija, glavobol, migrena, nelagodje v trebuhu in gingivalna hiperplazija*. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal s spremembo podatkov o neželenih učinkih, ki jo je predlagal CHMP.

Vključili so tudi nekatere druge spremembe, vključno z več predlogi za nižjo razvrstitev; CHMP je zahteval utemeljitev, ki jo je imetnik dovoljenja za promet kasneje tudi podal. Prav tako je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na zahtevo Odbora pojasnil, zakaj konjunktivitisa, depresije in izgube sluha ni vključil v razpredelnico z neželenimi učinki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je nato predlagal spremenjeno besedilo, ki ga je CHMP odobril.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal še, da se v to poglavje doda dve novi podpoglavji z naslovoma *Akutna in kronična nefrotoksičnost* in *Pediatrična populacija*. Ta dva odstavka nista bila vključena v CSP. CHMP je menil, da je vključitev predlaganega besedila smiselna, zato je odobril besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo skladno s splošno strategijo, ki je bila predlagati usklajeno besedilo na osnovi besedila, ki je odobreno v največ državah EU. CHMP se je zato strinjal s pristopom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Vendar pa je menil, da bi morali podatke o uporabi zdravila pri otrocih z nefrotskim sindromom vključiti pod naslovom *Pediatrična populacija*. Imetnik dovoljenja za promet je obravnaval ta predlog, nato pa je bilo besedilo usklajeno.

CHMP je zahteval tudi, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom jasno utemelji, zakaj je opis v poglavju o farmakodinamičnih lastnostih v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sandimmun (tako za peroralno uporabo kot injiciranje) nekoliko drugačen kot v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sandimmun Neoral. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odpravil neskladja in predlagal besedilo za zdravili Sandimmun in Sandimmun Neoral, ki ga je CHMP odobril.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedila za podpoglavja „Absorpcija, Porazdelitev, Biotransformacija in izločanje, Posebne skupine bolnikov in Pediatrična populacija“, ki temeljijo na usklajenem besedilu, ki je že odobreno v 13 državah EU. Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo skladno s splošno strategijo, ki je bila predlagati usklajeno besedilo na osnovi besedila, ki je odobreno v največ državah EU. CHMP je besedilo odobril, vendar je zahteval nekatera pojasnila, ki jih je imetnik dovoljenja za promet tudi predložil skupaj s spremljajočimi podatki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je celotno podpoglavje namenil primerjavi med zdraviloma Sandimmun in Sandimmun Neoral. CHMP je to odobril, saj je to v interesu držav, kjer se uporabljata oba pripravka.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal besedilo, ki je že bilo odobreno v 18 do 24 državah članicah, odvisno od podpoglavja. Čeprav je bilo predlagano besedilo že odobreno v večini držav članic EU, je CHMP menil, da so potrebne nekatere strukturne spremembe besedila. Poleg tega je zaradi dejstva, da je ciklosporin z nekliničnega vidika dobro znana spojina, zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izbriše odstavek v zvezi s kliničnimi podatki o varnosti, ki se tičejo razvoja malignomov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval pripombe odbora CHMP in predlagal končno besedilo za to poglavje, ki ga je CHMP odobril.

Poglavje 6.3 – Rok uporabnosti

CHMP je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pojasni neskladja v zvezi z rokom uporabnosti; CHMP je bil zaskrbljen zaradi različnih rokov uporabnosti. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil, da roki uporabnosti niso bili usklajeni, in predlagal, da se za zdravilo Sandimmun izbere najvarnejša možnost (36 mesecev), za zdravilo Sandimmun Neoral pa zadnji skrajšani rok, ki je bil odobren v državah EU po postopku za spremembo. CHMP se je s predlogom strinjal.

Poglavje 6.4 – Posebna navodila za shranjevanje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da so pogoji shranjevanja v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sandimmun v obliki mehkih želatinastih kapsul in peroralne raztopine že usklajeni z zahtevami smernic za navajanje pogojev shranjevanja (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 z dne 19. novembra 2007).

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal popravek v besedilu poglavja „Posebna navodila za shranjevanje” v povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Sandimmun 50 mg/ml koncentrat za raztopino za injiciranje, ki je prav tako v skladu z omenjenimi smernicami. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da so bile stabilnostne študije izvedene v realnih pogojih pri 25 °C/60 % relativni vlažnosti in pospešenih pogojih pri 40 °C/75 % relativni vlažnosti. Podatki o stabilnosti pri teh preskusnih pogojih so pokazali, da so rezultati znotraj merila sprejemljivosti in da je zdravilo stabilno. Zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s smernicami upošteval stavek v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo „Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev”.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal novo besedilo, ki ga je CHMP odobril.

Priporočilo

Po preučitvi predlogov imetnika dovoljenja za promet, njegovih odgovorov na seznam vprašanj in seznam odprtih vprašanj ter razpravi znotraj odbora je CHMP odobril in sprejel usklajene dokumente z informacijami o zdravilu za različne oblike zdravila Sandimmun in povezanih imen.

Na podlagi naštetega je odbor CHMP menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Sandimmun ugodno in da se usklajene informacije o zdravilu lahko odobrijo.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju:

- da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- da je Odbor na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Sandimmun in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), za katerega so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo opredeljeni v Prilogi III.