

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Sandimmun och associerade namn (se bilaga I)

Sandimmun är en oljebaserad formulering av ciklosporin. Ciklosporin är ett kraftfullt immunsuppressivt medel som används vid organ- och benmärgstransplantation på människor för att förhindra transplantatavstötning och vid GVHD (Graft Versus Host Disease). Ciklosporin används även vid olika tillstånd med ett bekräftat eller tänkbart autoimmunt ursprung (endogen uveit, nefrotiskt syndrom, reumatoid artrit, psoriasis och atopisk dermatit).

Jämfört med Sandimmun (oljebaserad formulering av ciklosporin) ger Sandimmun Neoral (mikroemulsifierad formulering) förbättrad doslinjäritet av ciklosporinexponering och en enhetligare absorptionsprofil samt visar mindre påverkan av samtidigt födointag och av dygnsrytm. Totalt sett leder dessa egenskaper till mindre variationer hos en och samma patient när det gäller farmakokinetiken för ciklosporin och ett starkare samband mellan dalkoncentrationer och total exponering. Tack vare dessa extra fördelar kan Sandimmun Neoral administreras oberoende av måltider. Dessutom ger Sandimmun Neoral en enhetligare exponering för ciklosporin genom hela dagen och från dag till dag vid en underhållsregim.

Sandimmun Neoral registrerades först i Tyskland i februari 1993 och finns i EU som mjuka gelatinkapslar på 10 mg, 25 mg, 50 mg och 100 mg samt som 100 mg/ml oral lösning. Registreringen av Sandimmun Neoral baserades på data för effekt och säkerhet från kliniska studier som utförts med den oljebaserade formuleringen (Sandimmun), först registrerad i Schweiz i december 1982. Ytterligare studier av farmakokinetik och farmakodynamik, liksom icke-kliniska prövningar, utfördes med Sandimmun Neoral-läkemedlet till stöd för dess registrering.

Inom Europeiska unionen (EU) är Sandimmun och Sandimmun Neoral registrerade via nationella förfaranden. Sandimmun Neoral är tillgängligt som Sandimmun Neoral mjuka gelatinkapslar (10 mg, 25 mg, 50 mg och 100 mg) och Sandimmun Neoral oral lösning, 100 mg/ml. Sandimmun är tillgängligt som Sandimmun mjuka gelatinkapslar (25 mg, 50 mg och 100 mg), Sandimmun oral lösning, 100 mg/ml och Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning, 50 mg/ml. Alla styrkor och läkemedelsformer är inte registrerade i varje land. Dessutom är inte alla indikationer godkända i varje land.

I oktober 2010 togs Sandimmun Neoral upp på listan med läkemedel för harmonisering av produktresumé, som begärts av CMD(h) (samordningsgrupp för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel), i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, med ändringar. På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsländerna angående godkännandet av Sandimmun Neoral (och associerade namn), meddelade Europeiska kommissionen EMA/CHMP-sekretariatet om ett officiellt hänskjutande enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG med ändringar, för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktresuméerna för Sandimmun Neoral i EU-/EES-området.

• Kliniska aspekter

För att nå fram till en harmoniserad produktresumé använde innehavaren av godkännandet för försäljning den lydelse som är gemensam för nationella produktresuméer i de flesta medlemsländerna och sin produktinformation (Core Data Sheet, CDS) för Sandimmun Neoral (daterad 13 februari 2012), samt inlämnade tidigare utförda studier och litteraturreferenser. Man använde även den godkända sammanfattade säkerhetsprofilen (Core Safety profile, CSP) från samarbetsförfarandet för den sista periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) 13 (EE/H/PSUR/0007/001) och det allmänna utredningsprotokollet från det pediatrika artikel 45-förfarandet (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Ett flertal oförenliga områden i produktinformationen har beaktats enligt följande:

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

- *Organtransplantation:*

I linje med den övergripande ovannämnda strategin föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en indikationslydelse som redan är godkänd enligt förslaget i 21 nationella märkningar inom EU.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) ifrågasatte motiveringen från innehavaren av godkännandet för försäljning när det gällde listan med specifika organtransplantationer i indikationen. Innehavaren av godkännandet för försäljning kom överens med kommittén för humanläkemedel om att inga specifika organtransplantationer skulle nämnas i avsnitt 4.1 om det inte var lämpligt att använda dem. Lydelsen granskades i enlighet med detta.

När det gällde behandlingen av avstötning, gällde huvudproblemen som återgavs av kommittén för humanläkemedel bytet från takrolimus, behandling av humoral avstötning med ciklosporin och i fall med kronisk allograftskada, eftersom detta hade betraktats som kronisk avstötning. Kommittén för humanläkemedel begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle sammanställa alla tillgängliga data om byte till ciklosporin i fall av avstötning med något annat immunsuppressivt medel, inte enbart takrolimus. Innehavaren av godkännandet för försäljning åtgärdade detta problem; baserat på inlämnade data enades kommittén för humanläkemedel och innehavaren av godkännandet för försäljning om att gemensam praxis är att ändra till ett annat medel i fall av avstötning. Slutligen diskuterades även termen "*cellulär*" avstötning eftersom diagnostiseringen av humoral avstötningsepisoder är kontroversiell. Kommittén för humanläkemedel anser att introduktion av Sandimmun för behandlingen av avstötning är lämpligast för cellulär snarare än humoral avstötning, baserat på verkningsmekanismen för kalcineurinhämmare (CNI). Innehavaren av godkännandet för försäljning instämmer med kommittén för humanläkemedel. Den föreslagna lydelsen granskades och överenskomms i enlighet med detta.

- *Benmargstransplantation (BMT)*

Alla medlemsländer utom Norge har godkänt indikationen benmargstransplantation och GVHD.

Effekten av ciklosporin har visats på mottagare av benmargstransplantat (BMT) i åtta studier som utförts i Europa och USA på totalt 227 patienter. Sju prövningar har utförts för preventionen av GVHD (graft-versus host disease), en prövning för behandlingen av akut GVHD. Innehavaren av godkännandet för försäljning anser att effekten av ciklosporin vid benmargstransplantation och GVHD är väl etablerad från data i den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning, publicerade kliniska studier och omfattande klinisk användning.

Kommittén för humanläkemedel ifrågasatte dock nytta-riskförhållandet för ciklosporin vid "*prevention av transplantatavstötning efter benmargstransplantation*": Kommittén för humanläkemedel begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle lämna in data som bekräftade ett positivt nytta-riskförhållande för ciklosporin i termer av frekvens av lyckad stamcellstransplantation/graftsvikt utöver nytta/risker med konditioneringsbehandling. I sitt svar bekräftade innehavaren av godkännandet för försäljning att data från dessa studier såväl som omfattande klinisk erfarenhet ger stöd för indikationen "*Prevention av transplantatavstötning*" för ciklosporin. Kommittén för humanläkemedel instämmer med innehavaren av godkännandet för försäljning.

Dessutom begärde kommittén för humanläkemedel ett förtydligande av nytta/risk för ciklosporin vid prevention av transplantatavstötning efter icke-myeloablative stamcellstransplantation; kommittén för humanläkemedel granskade standpunkten för innehavaren av godkännandet för försäljning och ansåg det onödigt att specificera myeloablative jämfört med icke-myeloablative stamcellstransplantation i ciklosporinindikationen.

Slutligen begärde kommittén för humanläkemedel även att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle diskutera om rubriken "*benmargstransplantation*" bör uppdateras till "*allogen stamcellstransplantation*", dvs. oberoende av källan (annan än icke-värd) för stamcellerna och

blasterna. Innehavaren av godkännandet för försäljning bemötte begäran från kommittén för humanläkemedel; kommittén anser att klinisk erfarenhet ger stöd för de föreslagna tilläggen till indikationen. Man kom överens om en lämplig lydelse.

- Sandimmun och associerade namn 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kommittén för humanläkemedel noterade att godkännandena för försäljning för Sandimmun och associerade namn 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast är beviljade för ovannämnda transplantationsindikationer (nämligen organtransplantation och benmärgstransplantation). Detta bekräftades inom ramen för detta artikel 30-förfarande.

Icke-transplantationsindikationer

- *Endogen uveit*

Den indikationslydelse som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning för uveit och Behçets uveit är godkänd i 14 EU-länder.

Översynen av den ursprungliga Sandimmun-dokumentationen från stora marknader, t.ex. Frankrike, USA och Storbritannien, vilken innehåller de kliniska resultaten från totalt 15 globala studier har utförts. Dokumentationen för Sandimmun användes som grund för översynen eftersom dokumentationen till stöd för godkännandet av den nya ciklosporinformuleringen (Sandimmun Neoral) baserades på farmakokinetikutvärdering som visade ekvivalens mellan de 2 formerna av ciklosporin (oljebaserad formulering och mikroemulsifierad formulering). Även studierna som presenterades vid förnyanden av godkännande för försäljning i EU undersöktes och granskades.

Vid tiden för inlämningen av den oljebaserade formuleringen av ciklosporin, Sandimmun, år 1987, var en övergripande summering av kliniska data om endogen uveit tillgänglig (Nussenblatt 1987). Två typer av studier, öppna och kontrollerade maskerade, utfördes för att utvärdera effekten av ciklosporin vid behandlingen av svår synhotande intermediär och posterior uveit.

Kommittén för humanläkemedel noterade att majoriteten av patienterna hade nytta av ciklosporinbehandling i alla rapporter. Även om några patienter fick biverkningar, mest nefrotoxicitet, hypertoni och metabola störningar, noterade kommittén för humanläkemedel att dessa biverkningar är välkända och kan hanteras på dosberoende sätt.

Från de data som lämnats in och andra publicerade data drog kommittén för humanläkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet för ciklosporin vid behandlingen av endogen refraktär uveit, inklusive Behçets uveit, är positivt.

Kommittén för humanläkemedel tog även upp frågor om risken för att förvärra de neurologiska manifestationerna av Behçets sjukdom med ciklosporin. Baserat på litteraturen och stödjande data anser innehavaren av godkännandet för försäljning att de data som presenterats ger stöd för det positiva nytta-riskförhållandet för indikationen vid rekommendation om att använda ciklosporin som systemisk behandling både för icke-infektiös uveit och för de okulära manifestationerna av Behçets sjukdom hos patienter utan neurologiska manifestationer. Man kom överens om en lämplig lydelse.

- *Nefrotiskt syndrom (NS)*

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en indikationslydelse för nefrotiskt syndrom som är godkänd i 16 EU-länder.

Effekten av Sandimmun (oljebaserad formulering av ciklosporin) har visats i 4 randomiserade kontrollerade och 5 okontrollerade studier. De kliniska resultaten från dessa 9 kliniska studier analyserades med användning av poolade data från alla studier (kontrollerade och okontrollerade). Parallellt med dessa 9 utförda studier, måste 2 dubbelblinda placebokontrollerade multicenterstudier och 1 multicenterstudie där man jämförde ciklosporin med cyklofosfamid hos steroidresistenta patienter stoppas i förtid på grund av brist på lämpliga patienter som samtyckte till att få placebo eller ett cytostatikum.

Även pediatrika data från kontrollerade och okontrollerade studier tillhandahölls. Vid tiden för inlämnandet räknades patienter på högst 17 år som "barn".

Med tanke på ovanstående uppsättning, ansåg kommittén för humanläkemedel att effekten av Sandimmun (oljebaserad formulering av ciklosporin) har visats i 4 randomiserade kontrollerade och 5 okontrollerade studier liksom i studier som utförts på pediatrika patienter. Dessutom har färskare prövningar bekräftat nyttan med Sandimmun vid olika former av nefrotiskt syndrom hos barn och vuxna.

Kommittén för humanläkemedel oroade sig dock över att nuvarande indikation var alltför bred eftersom användning vid sekundär glomerulonefrit är kontroversiell. Därför begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle motivera det positiva nytta-riskförhållandet för alla nefrotiska tillstånd utom primär "minimal change" glomerulonefrit, primär fokal segmentell glomeruloskleros, eller primär membranös glomerulonefrit. Kommittén för humanläkemedel anser att indikationen bör begränsas till fall med primär glomerulonefrit så som anges ovan. Innehavaren av godkännandet för försäljning instämde i yttrandet från kommittén för humanläkemedel och man kom överens om en lämplig lydelse.

- *Reumatoid artrit (RA)*

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en indikationslydelse för reumatoid artrit som är godkänd i 13 EU-länder.

Bakgrunden som ges av innehavaren av godkännandet för försäljning för den föreslagna indikationen baserades på följande data: i den inledande pilotstudien av aktiv reumatoid artrit användes en dos på 10 mg/kg/dag, hälften av den dos som då användes vid organtransplantation. Den lovande nyttan uppvägs av njurdysfunktionen och hypertoni. Påföljande studier där man använde lägre doser visade ett bättre nytta-riskförhållande. I europeiska kontrollerade dubbelblinda prövningar användes 5 mg/kg/dag som medgav nedåttitrering för att hitta den högsta tolererade dosen. Njurdysfunktion ovanför den kritiska tröskeln, definierad som kreatininhöjning med 30–50 procent över baslinjen, var ett mindre problem när man började med en dos på 2,5 mg/kg/dag. Kontrollgrupperna använde antingen placebo, azatioprin eller D-penicillamin. Dessa data, tillsammans med erfarenhet av ciklosporin vid andra icke-transplantationssjukdomar, hjälpte till att utforma de fyra pivotala placebokontrollerade dubbelblinda Sandimmun (SIM)-prövningarna vid svår reumatoid artrit i USA och Kanada.

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade de kliniska effektresultaten av de amerikanska och kanadensiska studierna och sedan de europeiska studierna.

Reumatoid artrit är en godkänd terapeutisk indikation i alla EU-länder. Ciklosporin har studerats omfattande i flera kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit för vilka konventionell behandling är ineffektiv eller olämplig, liksom i många publicerade studier där man rapporterade användningen av ciklosporin vid denna indikation. Kommittén för humanläkemedel anser att tillgängliga data bekräftar användningen av ciklosporin vid följande indikation: "*Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.*"

- *Psoriasis*

Psoriasis är en godkänd terapeutisk indikation i alla EU-länder. Baserat på den övergripande sammanfattningen av kliniska data om psoriasis och referenser som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning, anser kommittén för humanläkemedel att argumentationen från innehavaren av godkännandet för försäljning är acceptabel och instämmer därför i lydelsen som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit.

- *Atopisk dermatit*

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog följande lydelse för denna indikation: *"Sandimmun är indicerat till patienter med svår atopisk dermatit när det krävs systemisk behandling."* Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en indikationslydelse för atopisk dermatit som är godkänd i 15 EU-länder.

Ciklosporin har studerats i flera kliniska prövningar av atopisk dermatit, även om studierna enligt moderna standarder anses som små. Femton EU-länder har redan exakt den föreslagna märkningen och för de övriga anses inte avvikelserna som stora. Baserat på den övergripande sammanfattningen av kliniska data om atopisk dermatit och referenser som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning, anser kommittén för humanläkemedel därför att argumentationen från innehavaren av godkännandet för försäljning är acceptabel och instämmer därför i lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

- *Aplastisk anemi*

Indikationen aplastisk anemi är endast godkänd i Frankrike. Enligt vad som registrerades i anteckningarna från ett möte före hänskjutningen som hölls 27 juli 2011, avseende metoden för märkningsharmonisering, instämde EMA i förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om att använda lydelsen i produktresumén som är gemensam för de flesta av medlemsländerna, produktinformationen för Sandimmun och Sandimmun Neoral vilket motiveras av översynen av tidigare studier och litteraturreferenser.

I linje med denna överenskommelse inkluderade inte innehavaren av godkännandet för försäljning indikationen aplastisk anemi i den harmoniserade märkningen för Sandimmun och Sandimmun Neoral eftersom denna indikation endast är godkänd i ett av 27 medlemsländer och inte är listad i produktinformationen för Sandimmun och Sandimmun Neoral. Kommittén för humanläkemedel godkänner detta förslag.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Detta avsnitt innehåller allmänna delar såväl som separata underavsnitt för varje indikation. I nedanstående text granskas hela avsnitt 4.2, underavsnitt för underavsnitt.

Dosering:

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog följande lydelse för doseringen: *"De angivna dosintervallen för oral administrering är endast avsedda att tjäna som riktlinjer. De dagliga doserna av Sandimmun ska alltid ges i två delade doser."* Uttalandet av innehavaren av godkännandet för försäljning om att *"De angivna dosintervallen för oral administrering är endast avsedda att tjäna som riktlinjer"* godkänns av kommittén för humanläkemedel. Uttalandet *"De dagliga doserna av Sandimmun ska alltid ges i två delade doser"* godkändes dock endast delvis av kommittén för humanläkemedel eftersom ordet *"alltid"* bör uteslutas (i vissa fall kan det behövas administrering tre gånger dagligen).

Dessutom begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle specificera i produktresumén om Sandimmun/Sandimmun Neoral bör administreras med eller utan mat eller om administrering kan utföras oavsett samtidigt födointag. Med tanke på det smala terapeutiska fönstret för ciklosporin, begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle beakta ciklosporinintag för att reducera variationer för en och samma person. Innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade att mat påverkar absorptionen av ciklosporin både från Sandimmun-formuleringen och, i mindre omfattning, från Sandimmun Neoral-formuleringen. Innehavaren av godkännandet för försäljning angav i sin svarsdokumentation att de absoluta förändringarna kan anses som små, men med tanke på det smala terapeutiska fönstret för ciklosporin, skulle ett standardiserat intag i relation till födointaget vara att föredra för att reducera variationen för en och samma person. Därför gick innehavaren av godkännandet för försäljning med på att ändra lydelsen, med rekommendationer om att Sandimmun bör administreras enligt ett konsekvent schema när det gäller tid på dagen och i relation till måltider, enligt följande: *"De dagliga*

doserna av Sandimmun/Sandimmun Neoral ska alltid ges i två delade doser som är lika fördelade under dagen, och tas vid samma tid på dagen, t.ex. på morgonen och på kvällen. Det rekommenderas att Sandimmun administreras enligt ett konsekvent schema när det gäller tid på dagen och i relation till måltider.” Denna lydelse godkändes av kommittén för humanläkemedel.

Slutligen, baserat på att ciklosporin är en kraftfull aktiv substans som är förenad med allvarliga säkerhetsproblem, ansåg kommittén för humanläkemedel att det tydligt skulle anges i doseringsavsnittet att Sandimmun/Sandimmun Neoral är ett läkemedel som ska hanteras av specialister inom respektive terapeutiskt område. Man enades om en generell lydelse som inkluderades i avsnitt 4.2.

Allmän övervakning av dosering.

Kommittén för humanläkemedel ansåg att det saknades ett allmänt meddelande om värdet av övervakning för att vägleda doseringen. Denna typ av information är i linje med produktresumén i flera medlemsländer.

Kommittén för humanläkemedel oroades av att olika metoder för övervakning av förslag för transplantations- och icke-transplantationspopulationer föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning, vilka ignorerade blodnivåmätningar vid icke-transplantationsindikationer. Som svar på begäran från kommittén för humanläkemedel anpassade innehavaren av godkännandet för försäljning informationen genom att lägga till en referens om försiktighetsåtgärder i form av alternativ för övervakning av blodnivå vid icke-transplantationsindikationer och dessutom genom att betona sedvanliga rutiner vid transplantationsindikationer. Denna metod var acceptabel för kommittén för humanläkemedel och man kom i enlighet med detta överens om den slutliga lydelsen i avsnitt 4.2 och 4.4.

Transplantationsindikationer:

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog två olika lydelser för vart och ett av styckena om transplantation:

- *Organtransplantation*

Baserat på den vanligaste godkända lydelsen i EU:s medlemsländer och den aktuella versionen av företagets produktinformation (CDS) daterad 13 februari 2012, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en lydelse som redan är godkänd i 13 EU-medlemsländer.

I de ursprungliga Sandimmun-studierna, har initiala doser i området 14–18 mg/kg/dag använts och dessa reducerades därefter till en underhållsdos i området 6–10 mg/kg/dag. Administreringen inleddes inom 2–20 timmar före operation. Baserat på de högre värden för C_{max} och AUC som uppnåddes med Sandimmun Neoral jämfört med Sandimmun, var de resulterande individanpassade doserna av Sandimmun Neoral i genomsnitt lägre jämfört med Sandimmun. Detta ger stöd för de lägre doser som föreslagits för Sandimmun Neoral i den föreslagna produktresumén. Eftersom studierna i den ursprungliga Sandimmun-dokumentationen är gamla och doseringen som grundas på dessa data därför är föråldrad jämfört med de olika transplantationsregimerna som används idag, ansåg dock kommittén för humanläkemedel att dosen även skulle vägledas av övervakning av ciklosporinnivåerna i blodet. Innehavaren av godkännandet för försäljning instämde i yttrandet från kommittén för humanläkemedel och reviderade alltså lydelsen för dosering vid indikationen organtransplantation i enlighet med detta.

- *Benmärgstransplantation*

Omfattande information lämnades av innehavaren av godkännandet för försäljning, inklusive doserna som användes i kliniska studier till stöd för godkännandet av Sandimmun och Sandimmun Neoral vid indikationen benmärgstransplantation. Efter översyn av datauppsättningen var den föreslagna doseringen vid indikationen benmärgstransplantation så som den var godkänd i 16 EU-medlemsländer acceptabel för kommittén för humanläkemedel.

Icke-transplantationsindikationer:

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en ny allmän lydelse för att introducera stycket om icke-transplantationsindikationer, som allmänna rekommendationer. Kommittén för humanläkemedel höll med om att det var relevant att inkludera allmän information som gällde alla dessa indikationer. Dock ansåg kommittén för humanläkemedel att detta stycke borde kompletteras med rekommendationer om ytterligare kontroller som skulle göras, t.ex. av leverfunktion, bilirubin, serumelektrolyter och blodtryck och att man rekommenderar användningen av glomerulär filtrationshastighet som bestäms med en pålitlig och reproducerbar metod hellre än serumkreatinin. Utöver en förstärkning av övervakningen av njurfunktion, ansåg kommittén för humanläkemedel vidare att även tillfällig övervakning av ciklosporinnivåerna i blodet var relevant vid dessa indikationer. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en lydelse i enlighet med detta för att inkludera dessa rekommendationer, på begäran av kommittén för humanläkemedel.

Slutligen rekommenderade innehavaren av godkännandet för försäljning oral administrering vid icke-transplantationsindikationer beroende på en brist på data och potentiell risk för anafylaktiska reaktioner vid intravenös användning. Detta bekräftades av kommittén för humanläkemedel. När det gäller en långvarigare oförmåga att använda oralt ciklosporin, bör dock användning av intravenöst ciklosporin beaktas, förutsatt att man är noga med att administrera en adekvat iv-dos. Alltså föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en lydelse som godtogs av kommittén för humanläkemedel för att åtgärda denna fråga.

Utöver detta introduktionsstycke om icke-transplantation, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en dosering för var och en av icke-transplantationsindikationerna (dvs. endogen uveit, nefrotiskt syndrom, reumatoid artrit, psoriasis, atopisk dermatit). Baserat på bedömningen av förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning, svaren på frågelistan (LoQ), listan med återstående frågor (LoOI) och efter kommitténs diskussioner, gick kommittén för humanläkemedel med på en harmoniserad lydelse av avsnitt 4.2 i enlighet med detta för icke-transplantationsindikationerna.

Byte från Sandimmun till Sandimmun Neoral

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en lydelse för rekommendationer i samband med bytet mellan Sandimmun och Sandimmun Neoral i enlighet med den godkända lydelsen i 9 länder. Eftersom inte alla länder har en sådan text inkluderad i sina nationella märkningar och i vissa länder endast Sandimmun Neoral är tillgängligt, rekommenderade innehavaren av godkännandet för försäljning en förkortning av den föreslagna texten. Kommittén för humanläkemedel instämde i detta tillvägagångssätt och man kom överens om en reviderad lydelse.

Byte mellan orala ciklosporinformuleringar

Lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning är redan godkänd i 24 länder och flera andra länder har mycket liknande information. Innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att informationen som var inkluderad i den föreslagna harmoniserade märkningen gav relevant information till den förskrivande läkaren för att optimera patienthanteringen. Med tanke på invändningarna från kommittén för humanläkemedel reviderade och förkortade emellertid innehavaren av godkännandet för försäljning den ursprungliga föreslagna texten, vilket ledde till en slutlig lydelse som godkändes av kommittén för humanläkemedel.

Särskilda populationer

När det gäller avsnittet ”icke-transplantationsindikationer” föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning på samma sätt en dosering för var och en av de särskilda populationerna (dvs. patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med nedsatt leverfunktion, pediatrik population, äldre population). Baserat på bedömningen av förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning, svaren på frågelistan (LoQ), listan med återstående frågor (LoOI) och efter kommitténs diskussioner, gick kommittén för humanläkemedel med på en harmoniserad lydelse av avsnitt 4.2 i enlighet med detta för de särskilda populationerna.

Administreringssätt

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog lydelsen som var relaterad till metoden för oral administrering vilken är godkänd i 12 EU-länder. Den föreslagna lydelsen var godtagbar för kommittén för humanläkemedel.

Avsnitt 4.3 till 4.9 – från ”Kontraindikationer” till ”Överdoserings”

Tillvägagångssättet som använts av innehavaren av godkännandet för försäljning för att uppnå en föreslagen harmoniserad produktresumé med hänsyn till säkerhetsavsnitten i produktresumén (avsnitt 4.3 till 4.9) var att utgå från den senaste uppdaterade produktinformationen (CDS) från innehavaren av godkännandet för försäljning för Sandimmun Neoral, daterad 13 februari 2012 (motiverat av inlämnade tidigare studier, och identifierade litteraturreferenser) och slutversionen av den sammanfattade säkerhetsprofilen (CSP) från samarbetsförfarandet (WS) för den senaste periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

I enlighet med EU-riktlinjen om genomförandet av resultatet av ett samarbetsförfarande för periodisk säkerhetsrapport har de 29 EU-länderna, inom en tidsram på 4 månader efter lanseringen av den sammanfattade säkerhetsprofilen, lämnat in en ändring som ska införas i den överenskomna sammanfattade säkerhetsprofilen. Med tanke på att en harmoniserad märkning har överenskommit i EU-gemenskapen i februari 2011 genom samarbetsförfarandet för periodisk säkerhetsrapport 13, ville innehavaren av godkännandet för försäljning använda den överenskomna sammanfattade säkerhetsprofilen i sin helhet (dvs. utan ytterligare ändringar). I november 2011 inleddes en fullständig översyn av företagsmärkningen (produktinformationer för båda produkterna Sandimmun och Sandimmun Neoral). Som en följd av denna fullständiga översyn slutfördes båda produktinformationerna med lanseringsdatumet 13 februari 2012. Inom ramen för detta gjorde innehavaren av godkännandet för försäljning en noggrann jämförelse av informationen i produktinformationen som överenskommit i februari 2011 och säkerhetsavsnitten i de nya lanserade produktinformationerna. För att säkerställa att säkerhetsinformationen i de uppdaterade produktinformationerna (CDS) fortfarande är i linje med den överenskomna säkerhetsprofilsinformationen, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning ny inkorporerad säkerhetsinformation i produktinformationerna för beaktande av införande i den överenskomna sammanfattade säkerhetsprofilen, alltså för de säkerhetsrelaterade avsnitten i de harmoniserade EU-produktresuméerna. Den harmoniserade märkningen för säkerhetsavsnittet i produktresumén som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning baserades alltså på den överenskomna sammanfattade säkerhetsprofilen och förstärktes med ny tillagd information från den fullständiga översynen av märkningarna från innehavaren av godkännandet för försäljning (produktinformationerna).

Kommittén för humanläkemedel godkände metoden som använts av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Så som anges ovan föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning nedanstående lydelse för ovannämnda stycke baserat på lydelserna som används i produktinformationen och sammanfattningen av säkerhetsprofilen.

Ciklosporin är kontraindicerat för vissa HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) på grund av den CYP3A4- och/eller Pgp-hämmande potentialen hos ciklosporin. Innehavaren av godkännandet för försäljning diskuterade behovet av en kontraindikation för statiner för ciklosporin och behovet av ytterligare kontraindikationer för andra läkemedel/örtpreparat.

Kommittén för humanläkemedel ansåg att användningen av produkter med *Hypericum perforatum* (johannesört) vid behandlingen av en lindrig depression inte uppväger den potentiella risken för en akut organavstötning orsakad av johannesörtsinduktion. Kommittén för humanläkemedel begärde att

en kontraindikation skulle införas i enlighet med detta. När det gällde HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) kom man dock överens med kommittén för humanläkemedel om att en strikt kontraindikation eventuellt inte krävs, men att informationen i avsnitt 4.4 bör förstärkas. Dessutom beaktade kommittén för humanläkemedel att substrat för CYP3A4 och/eller P-gp för vilka förhöjda plasmanivåer är förenade med allvarliga säkerhetsproblem, inte bör kombineras med ciklosporin (t.ex. dabigatran etexilat, bosentan, aliskiren). Innehavaren av godkännandet för försäljning gick med på att inkludera ovannämnda kontraindikation. Man kom överens om en lämplig lydelse.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

När det gäller styckena om *Medicinsk övervakning, Lymfom och andra maligniteter, Geriatrik, Hyperkalemi, Hypomagnesemi och Hyperurikemi, Särskilda hjälpämnen*, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att lydelsen i den sammanfattade säkerhetsprofilen (CSP) skulle utgöra den harmoniserade texten i produktresumén. Kommittén för humanläkemedel gick med på lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Angående underavsnitten om *infektioner, njurtoxicitet och levertoxicitet, övervakning av ciklosporinnivåer hos transplantationspatienter, hypertoni, förhöjda blodfetter, levande försvagade vacciner och interaktioner*, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning lydelser som diskuterades intensivt och omprövades på begäran av kommittén för humanläkemedel.

I likhet med avsnitt 4.2 diskuterades och överenskomms lydelser för vart och ett av underavsnitten för de olika icke-transplantationsindikationerna mellan kommittén för humanläkemedel och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 4.5 - Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog lydelser för underavsnitten ”*Interaktioner med födoämnen, Interaktioner med läkemedel, Läkemedel som sänker ciklosporinhalten i blodet, Läkemedel som höjer ciklosporinhalten i blodet, Andra relevanta läkemedelsinteraktioner, Rekommendationer, Pediatrisk population och Andra relevanta läkemedelsinteraktioner.*”

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att lydelsen i den sammanfattade säkerhetsprofilen skulle utgöra den harmoniserade produktresumétexten för alla avsnitt utom den extra texten om interaktioner med bosentan/ambrisentan och antracyklinantibiotika.

Kommittén för humanläkemedel samtyckte inte till lydelsen som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning i detta avsnitt. Kommittén för humanläkemedel gav innehavaren av godkännandet för försäljning ett detaljerat förslag på en tydligare struktur och föreslog lämpliga textändringar. Dessutom begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle lämna mer detaljerad information som kunde vara till hjälp vid dosjusteringar. Slutligen ansåg kommittén för humanläkemedel att ytterligare tillägg till listorna på interagerande medel skulle vara av värde, baserat på en uppdaterad undersökning. Slutligen begärde man även att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle uppdatera detta avsnitt med mer information om den hämmande potentialen för ciklosporin på andra transportörer än P-gp. Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in de begärda uppgifterna och förtydligandena i enlighet med detta. Man enades därför om en harmoniserad lydelse.

Avsnitt 4.6 - Gravitet och amning

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en lydelse som kommittén för humanläkemedel godtog med undantag av en mindre kommentar, som sedan togs i beaktande av innehavaren av godkännandet för försäljning. Man enades om en lämplig lydelse.

Avsnitt 4.7 - Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att texten i produktresumén skulle harmoniseras med den överenskomna sammanfattade säkerhetsprofilen. Kommittén för humanläkemedel gick med på lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog lydelser för underavsnitten *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*, *Doser/biverkningar*, *Infektioner och infestationer och Neoplasier*, *Andra allvarliga biverkningar efter godkännandet för försäljning*.

När det gäller underavsnittet *Sammanfattning av säkerhetsprofilen* föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att en övergripande sammanfattning av de främsta biverkningarna som oftast rapporterades i kliniska prövningar skulle tas med. Kommittén för humanläkemedel gick med på tillägget som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avseende underavsnitten *Doser/biverkningar*, *Infektioner och infestationer och Neoplasier*, *Andra allvarliga biverkningar efter godkännandet för försäljning*, föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att den harmoniserade texten i produktresumén skulle överensstämja med den godkända sammanfattningen av säkerhetsprofilen. Kommittén för humanläkemedel samtyckte till denna metod och till relaterade lydelser som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

När det gällde lydelsen i underavsnittet *Sammanfattning i tabellform av biverkningar* gjorde innehavaren av godkännandet för försäljning en fullständig översyn av biverkningstabellen och ändrade många av frekvenssiffrorna, i de flesta fall baserat på att flera biverkningar härrörde från data efter godkännandet för försäljning och en nämnare saknades för beräkningen av en frekvens. Medan kommittén för humanläkemedel granskade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning, ansåg kommittén, med hänsyn till riktlinjen för produktresuméerna, att kategorin ”ingen känd frekvens” enbart skulle användas i undantagsfall. Man begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle hålla fast vid klassificeringen i enlighet med sammanfattningen av säkerhetsprofilen såvida det inte fanns någon adekvat motivering. Närmare bestämt, med beaktande av data om biverkningsfrekvenser i kliniska prövningar begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle ange skälen till att bestämma olika frekvenser jämfört med de som redan är beräknade, och sålunda gjordes förslag angående vissa biverkningar som *hyperglykemi*, *huvudvärk*, *migrän*, *magbesvär* och *gingivahyperplasi*. Innehavaren av godkännandet för försäljning accepterade förslaget att ändra biverkningarna enligt önskemålen från kommittén för humanläkemedel.

Även andra ändringar infördes, inklusive flera föreslagna nedgraderade ståndpunkter; motiveringar begärdes av kommittén för humanläkemedel och tillhandahölls därefter av innehavaren av godkännandet för försäljning. Dessutom förtydligade innehavaren av godkännandet för försäljning på begäran varför konjunktivit, depression och hörselnedsättning inte ingick i biverkningstabellen.

En ändrad lydelse föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med detta vilken godkändes av kommittén för humanläkemedel.

Till sist i detta avsnitt föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning två tillägg till avsnittet, i formatet två nya underavsnitt om *Akut och kronisk nefrotoxicitet* och *Pediatrisk population*. Dessa stycken ingick inte i den sammanfattade säkerhetsprofilen (CSP). Kommittén för humanläkemedel ansåg att det var relevant att ta med den föreslagna texten och samtyckte därför till den lydelse som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 5.1 - Farmakodynamiska egenskaper

Lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning följde den övergripande strategin som användes för att föreslå en harmoniserad lydelse baserat på den vanligaste godkända märkningen i EU-gemenskapen. Kommittén för humanläkemedel samtyckte därför till metoden som använts av innehavaren av godkännandet för försäljning. Kommittén för humanläkemedel anser dock att data som används för barn vid nefrotiskt syndrom ska inkluderas under rubriken *Pediatrisk*

population. Denna punkt åtgärdades av innehavaren av godkännandet för försäljning och man kom överens om en lydelse.

Dessutom begärde kommittén för humanläkemedel att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle lämna in en tydlig motivation till varför man hade något olika beskrivningar av farmakodynamikavsnittet i versionerna av produktresumén för Sandimmun (både oral och injektion) jämfört med Sandimmun Neoral. Innehavaren av godkännandet för försäljning gick med på att korrigera detta och föreslog en lydelse för Sandimmun och Sandimmun Neoral som var acceptabel för kommittén för humanläkemedel.

Avsnitt 5.2 - Farmakokinetiska egenskaper

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog lydelser för underavsnitten "Absorption, Distribution, Metabolism och Eliminering, Särskilda populationer och Pediatrisk population" baserat på en harmoniserad text som redan var godkänd i 13 EU-länder. Lydelsen som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning följde den övergripande strategin som användes för att föreslå en harmoniserad lydelse baserat på den vanligaste godkända märkningen i EU-gemenskapen. Detta godkändes av kommittén för humanläkemedel med undantag av några krav på förtydliganden, vilka därefter tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med stödjande data.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ägnade hela underavsnittet åt en jämförelse mellan Sandimmun och Sandimmun Neoral. Det fanns stöd för detta eftersom det är av intresse i länder där båda formuleringarna används.

Avsnitt 5.3 - Prekliniska säkerhetsuppgifter

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en lydelse som var godkänd i mellan 18 och 24 medlemsländer, beroende på underavsnitt. Även om den föreslagna texten redan var godkänd i de flesta av EU-länderna, ansåg kommittén för humanläkemedel att det behövdes en viss strukturell modifiering av texten. Eftersom ciklosporin ur en icke-klinisk synpunkt är en välkänd förening, begärde kommittén för humanläkemedel dessutom att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle radera stycket om kliniska säkerhetsdata vid utveckling av malignitet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning åtgärdade punkterna som tagits upp av kommittén för humanläkemedel och föreslog en slutlig lydelse för detta avsnitt som kommittén gick med på.

Avsnitt 6.3 - Hållbarhet

Kommittén för humanläkemedel begärde att innehavaren av godkännandet för försäljning skulle förtydliga diskrepansen för hållbarhet. Kommittén för humanläkemedel såg ett problem med de olika hållbarhetsperioderna. Innehavaren av godkännandet för försäljning förklarade att hållbarhetsperioder inte är harmoniserade och föreslog att man skulle följa den säkraste metoden för Sandimmun (att fixera en period på 36 månader) och den senaste reducerade perioden för Sandimmun Neoral som är godkänd i EU-länder via ändringsförfarande. Kommittén för humanläkemedel instämde i förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 6.4 - Särskilda förvaringsanvisningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade att förvaringsvillkoren i produktresuméerna för Sandimmun mjuka gelatinkapslar och orala lösningar redan är i linje med kraven som ställs i Guideline on Declaration of Storage Conditions (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 daterad 19 nov 2007).

Dessutom föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en korrigering i lydelsen för "Särskilda förvaringsanvisningar" i produktresumén för Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, även detta i överensstämmelse med den ovannämnda riktlinjen. Innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade att hållbarhetsstudier har utförts vid de långsiktiga

villkoren vid 25 °C/60 procent relativ luftfuktighet och accelererade villkor, också vid 40 °C/75 procent relativ luftfuktighet. Hållbarhetsdata vid dessa testvillkor har visat att resultaten är inom acceptanskriterierna och att produkten är stabil. Därför höll innehavaren av godkännandet för försäljning fast vid uttalandet i produktresumén och bipacksedeln som ”*Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturförvaringsvillkor*” i enlighet med riktlinjen.

En ny lydelse föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning och överenskomms med kommittén för humanläkemedel.

Rekommendation

Sammanfattningsvis, baserat på bedömningarna av förslagen från innehavaren av godkännandet för försäljning, svaren på frågelistan (LoQ), listan med återstående frågor (LoOI) och efter diskussionerna i kommittén, kom kommittén för humanläkemedel överens om och antog harmoniserade uppsättningar av produktinformationsdokument för de olika presentationerna av Sandimmun och associerade namn.

Baserat på ovanstående text anser kommittén för humanläkemedel att nytta-riskförhållandet för Sandimmun är gynnsamt och att den harmoniserade produktinformationen kan godkännas.

Skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Med hänsyn till att

- hänskjutningen omfattade harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln
- produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén

har kommittén för humanläkemedel rekommenderat ändringen av godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln anges i bilaga III för Sandimmun och associerade namn (se bilaga I).