

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

Sandimmun ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Sandimmun yra aliejinis ciklosporino preparatas. Ciklosporinas yra stiprus imunosupresantas, kuris vartojamas atliekant žmogaus solidinių organų ir kaulų čiulpų persodinimą, siekiant išvengti transplantato atmetimo ir slopinant atmetimo reakciją, vadinamą „transplantatas prieš šeimininką“ (ARTPŠ, angl. *Graft Versus Host Disease*, GVHD). Ciklosporinas vartojamas sergant įvairiomis ligomis, kurios yra arba gali būti vertinamos kaip autoimuninės ligos (endogeninis uveitas, nefrozinis sindromas, reumatoidinis artritas, psoriazė ir atopinis dermatitas).

Lyginant su Sandimmun (aliejinis ciklosporino preparatu), Sandimmun Neoral (mikroemulsijos) veiksmingumas labiau tiesiogiai susijęs su ciklosporino doze, jo absorbcijos charakteristikos nuoseklesnės ir ne tiek daug priklauso nuo kartu vartojamo maisto ir nuo to, kuriuo paros metu preparatas vartojamas. Apskritai dėl šių savybių ciklosporino farmakokinetika tarp pavienių pacientų ne taip skiriasi, o mažiausia preparato koncentracija kraujo serume labiau susijusi su bendra suvartota preparato doze. Dėl šių papildomų pranašumų Sandimmun Neoral galima vartoti nepaisant valgymo laiko. Be to, vartojant Sandimmun Neoral, ciklosporino ekspozicija 24 val. laikotarpiu ir kiekvieną dieną, kai taikomas palaikomasis gydymas, yra tolygesnė.

Sandimmun Neoral pirmą kartą įregistruotas Vokietijoje 1993 m. vasario mėn., o ES jis tiekiamas 10, 25, 50 ir 100 mg minkštųjų želatinos kapsulių bei 100 mg/ml geriamojo tirpalo forma. Sandimmun Neoral įregistruotas remiantis veiksmingumo ir saugumo duomenimis, surinktais atliekant klinikinius tyrimus su aliejiniu preparatu (Sandimmun), kuris pirmą kartą buvo įregistruotas Šveicarijoje 1982 m. gruodžio mėn. Siekiant surinkti papildomų duomenų Sandimmun Neoral registracijai pagrįsti, su šiuo vaistiniu preparatu buvo atlikti papildomi farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai bei neklinikiniai tyrimai.

Europos Sąjungoje (ES) Sandimmun ir Sandimmun Neoral įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis. Sandimmun Neoral tiekiamas kaip Sandimmun Neoral minkštosios želatinos kapsulės (10, 25, 50 ir 100 mg) ir Sandimmun Neoral geriamasis tirpalas, 100 mg/ml. Sandimmun tiekiamas kaip Sandimmun minkštosios želatinos kapsulės (25, 50 ir 100 mg), Sandimmun geriamasis tirpalas, 100 mg/ml ir Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui, 50 mg/ml. Ne visose šalyse įregistruoti visų stiprumų ir farmacinių formų preparatai, ir ne visose šalyse patvirtintos visos šių preparatų indikacijos.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) prašymu, 2010 m. spalio mėn., vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Sandimmun Neoral buvo įtrauktas į preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką reikia suderinti, sąrašą. Valstybėms narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus dėl Sandimmun Neoral (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros leidimų suteikimo, Europos Komisija, vadovaudamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, oficialiai kreipėsi į Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto sekretoriata, prašydama visame ES (EEE) regione suvienodinti Sandimmun Neoral, kurio rinkodaros leidimai buvo suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, preparato charakteristikų santraukų skirtumus.

• Klinikiniai aspektai

Derindamas preparato charakteristikų santrauką, rinkodaros leidimo turėtojas panaudojo tą formuluotę, kuri vartojama nacionalinėse preparato charakteristikų santraukose daugumoje valstybių narių, taip pat rinkodaros leidimo turėtojo parengtą (2012 m. vasario 13 d.) Sandimmun Neoral pagrindinių duomenų lapą (CDS) bei vertinimui pateiktus praeityje atliktus tyrimus ir literatūros šaltinius. Taip pat buvo pasinaudota su naujaisiu 13-u periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR 13) susijusios darbo pasidalijimo procedūros metu (EE/H/PSUR/0007/001 suderintomis pagrindinėmis saugumo charakteristikomis (CSP) bei viešuoju su vaikų populiacija susijusios 45 straipsnyje numatytos procedūros vertinimo protokolu (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Apsvarstytos šios nesutapusios preparato informacinių dokumentų teksto vietos:

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Transplantacijos indikacijos

- *Solidinių organų persodinimas*

Vadovaudamasis pirmiau minėta bendra strategija, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė tokią indikacijos formulotę, kuri jau patvirtinta 21 ES valstybės narės nacionaliniuose preparato informaciniuose dokumentuose (angl. *labels*).

CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo pagrįsti savo sprendimą indikacijoje nurodyti, kokių konkrečių organų persodinimo atveju preparatas gali būti vartojamas. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko, kad 4.1 skyriuje nereikia nurodyti jokių konkrečių organų, kuriuos persodinant preparatą galima vartoti, nebent persodinant tam tikrą organą, to preparato vartoti negalima. Atsižvelgiant į tai, formulotė buvo peržiūrėta.

Kalbant apie atmetimo reakcijos slopinimą, pagrindinės CHMP išreikštos abejonės buvo susijusios su perėjimu nuo gydymo takrolimu prie gydymo ciklosporinu, humoralinės atmetimo reakcijos slopinimu ciklosporinu ir gydymu šiuo vaistu esant lėtiniam transplantato pažeidimui, kadangi jis vertinamas kaip lėtinė atmetimo reakcija. CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo surinkti visus turimus duomenis apie perėjimą prie gydymo ciklosporinu tais atvejais, kai atmetimo reakcija prasidėjo vartojant kitus imunosupresantus, ne tik takrolimą. Rinkodaros leidimo turėtojas išsprendė šį klausimą; atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP sutiko su rinkodaros leidimo turėtoju, kad paprastai prasidėjus transplantato atmetimo reakcijai pereinama prie gydymo kitu vaistu. Galiausiai taip pat buvo aptarta, ar reikalingas terminas *ląstelinė* atmetimo reakcija, kadangi humoralinių atmetimo reakcijų diagnozavimas sukelia daug diskusijų. CHMP laikosi nuomonės, jog atsižvelgiant į kalcineurino veikimo mechanizmą, slopinti atmetimo reakciją Sandimmun geriausia tuomet, jei tai yra ląstelinė, o ne humoralinė atmetimo reakcija. Rinkodaros leidimo turėtojas sutinka su CHMP nuomone. Atsižvelgiant į tai, pasiūlyta formulotė buvo peržiūrėta ir suderinta.

- *Kaulų čiulpų persodinimas*

Kaulų čiulpų persodinimo ir ARTPŠ indikacija patvirtinta visose valstybėse narėse, išskyrus Norvegiją.

Ciklosporino veiksmingumas gydant pacientus, kuriems buvo persodinti kaulų čiulpai, įrodytas aštuoniais Europoje ir JAV atliktais tyrimais, kuriuose dalyvavo iš viso 227 pacientai. Atliekant septynis tyrimus, buvo siekiama užkirsti kelią ARTPŠ, o vieno tyrimo metu buvo slopinama ūmi ARTPŠ. Rinkodaros leidimo turėtojas laikosi nuomonės, kad pirminėje paraiškoje gauti ciklosporino rinkodaros leidimą pateikti duomenys, publikuoti klinikiniai tyrimai ir platus šio vaisto vartojimas klinikinėje praktikoje, tvirtai įrodo ciklosporino veiksmingumą atliekant kaulų čiulpų persodinimą ir slopinant ARTPŠ.

Nepaisant to, CHMP suabejojo dėl ciklosporino naudos ir rizikos santykio kai šiuo vaistu *siekiama užkirsti kelią transplantato atmetimui po kaulų čiulpų persodinimo*: CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo pateikti duomenis, kurie patvirtintų, kad ciklosporino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas ne tik tuomet, kad šis vaistas vartojamas taikant paruošiamąjį gydymą, bet ir vertinant pagal nesėkmingų kamieninių ląstelių persodinimo ar transplantato nepakankamumo atvejų dažnį. Atsakydamas, rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad šių tyrimų duomenys ir didelė klinikinėmis aplinkybėmis sukaupta patirtis patvirtina, jog pagal indikaciją „*transplantato atmetimo reakcijos prevencija*“ vartojamas ciklosporinas yra veiksmingas. CHMP pritaria rinkodaros leidimo turėtojo nuomonei. Be to, CHMP taip pat paprašė patikslinti ciklosporino naudos ir rizikos santykį siekiant išvengti transplantato atmetimo reakcijos po ne mieloabliacinio kamieninių ląstelių persodinimo; CHMP peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo nuomonę ir nusprendė, jog ciklosporino indikacijoje nebūtina konkrečiai nurodyti, ar tai mieloabliacinis, ar ne mieloabliacinis kamieninių ląstelių persodinimas.

Galiausiai CHMP taip pat paprašė rinkodaros leidimo turėtojo aptarti, ar nereikėtų antraštės „*Kaulų čiulpų persodinimas*“ pakeisti į „*Alogeninių kamieninių ląstelių persodinimas*“, nes joje nenurodytas kamieninių ir blastinių ląstelių šaltinis (t. y. kad persodinamos ne to paties žmogaus ląstelės). Rinkodaros leidimo turėtojas aptarė CHMP nerimą kėlusius klausimus; CHMP laikosi nuomonės, kad klinikinėmis aplinkybėmis sukaupta patirtis pateisina pasiūlymą papildyti indikaciją papildomais elementais. Atsižvelgiant į tai formuluotė buvo suderinta.

- Sandimmun ir susijusių pavadinimų 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

CHMP atkreipė dėmesį, kad Sandimmun ir susijusių pavadinimų 50 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui rinkodaros leidimai suteikiami tik pagal pirmiau minėtas transplantacijos indikacijas (būtent, solidinių organų ir kaulų čiulpų persodinimo indikacijas). Tai patvirtinta vykdant šią 30 straipsnyje numatytą procedūrą.

Su transplantacija nesusijusios indikacijos

- *Endogeninis uveitas*

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta uveito ir Bechčeto ligos indikacijos formuluotė yra patvirtinta 14 ES šalių.

Atlikta iš didžiausių rinkų, tokių kaip Prancūzija, JAV ir JK, gautų pirminių Sandimmun dokumentų rinkinių peržiūra, kuri be kita ko apėmė iš viso 15 pasaulinio lygio klinikinių tyrimų rezultatus. Peržiūra atlikta remiantis Sandimmun dokumentų rinkiniu, nes dokumentų rinkinys, kuris buvo pateiktas kartu su paraiška patvirtinti naują ciklosporino preparatą (Sandimmun Neoral), pagrįstas farmakokinetinių savybių vertinimu, kuris patvirtino, kad šių dviejų formų ciklosporino preparatai (aliejinis preparatas ir mikroemulsija) yra lygiaverčiai. Taip pat patikrinti ir peržiūrėti tyrimai, kurie buvo pateikti kartu su paraiška atnaujinti rinkodaros leidimus ES.

1987 m. pateikiant dokumentus dėl aliejinio ciklosporino preparato Sandimmun, vertinimui buvo pateikta išsami klinikinių tyrimų duomenų apie endogeninį uveitą santrauka (*Nussenblatt, 1987*). Siekiant įvertinti ciklosporino veiksmingumą gydant sunkios formos pavojų regėjimui keliantį tarpinį arba užpakalinį uveitą, buvo atlikti dviejų rūšių – atviro tyrimo modelio ir kontroliuojami užmaskuoti – tyrimai.

CHMP atkreipė dėmesį, kad visose ataskaitose daugumai pacientų gydymas ciklosporinu buvo naudingas. Nors kai kuriems pacientams pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, daugiausia nefrotoksiškumas, hipertenzija ir medžiagų apykaitos sutrikimai, CHMP pastebėjo, kad šios nepageidaujamos reakcijos yra gerai žinomos ir jas galima kontroliuoti koreguojant dozę. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis ir kitus paskelbtus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad ciklosporino naudos ir rizikos santykis gydant endogeninį refraktorinį uveitą, įskaitant Bechčeto ligą, yra teigiamas.

Taip pat CHMP iškėlė klausimų dėl ciklosporino keliamo Bechčeto ligos neurologinių simptomų pasunkėjimo pavojaus. Remdamasis literatūra ir papildomais duomenimis, rinkodaros leidimo turėtojas laikosi nuomonės, kad pateikti duomenys patvirtina teigiamą ciklosporino naudos ir rizikos santykį, ir rekomenduoja vartoti jį kaip sisteminį vaistą gydant ir neinfekcinį uveitą, ir su akimis susijusius Bechčeto ligos simptomus, kurie pasireiškia pacientams, neįsivaikintiems jokių šios ligos neurologinių simptomų. Atsižvelgiant į tai, formuluotė buvo suderinta.

- *Nefrozinis sindromas (NS)*

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta nefrozinio sindromo indikacijos formuluotė yra patvirtinta 16 ES šalių.

Sandimmun (aliejinio ciklosporino preparato) veiksmingumas buvo įrodytas atliekant 4 atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus ir 5 nekontroliuojamus tyrimus. Šių 9 klinikinių tyrimų rezultatai buvo

analizuojami sujungus visų tyrimų (kontroliuojamų ir nekontroliuojamų) duomenis į visumą. Priešingai, nei šiuos 9 atliktus tyrimus, du abipusiai aklus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus ir vieną daugiacentrį tyrimą, kurio metu ciklosporinas buvo lyginamas su ciklofosfamidu gydant gydymui steroidais atsparius pacientus, teko nutraukti anksčiau laiko dėl tinkamų pacientų, kurie sutiktų vartoti placebo arba cistostatinį vaistą, stokos.

Taip pat pateikti kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu surinkti vaikų populiacijos duomenys. Pateikiant šiuos duomenis, vaikų populiacijai buvo priskiriami ne vyresni kaip 17 metų pacientai.

Atsižvelgdamas į visus pirmiau minėtus surinktus duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad 4 atsitiktinių imčių kontroliuojami ir 5 nekontroliuojami tyrimai bei su vaikų populiacija atlikti tyrimai patvirtino Sandimmun (aliejinio ciklosporino preparato) veiksmingumą. Be to, neseniai atlikti tyrimai patvirtino Sandimmun naudą gydant įvairių formų nefroziniu sindromu sergančius vaikus ir suaugusiuosius.

Tačiau CHMP nerimą kelią tai, kad dabartinė indikacija yra pernelyg plati, kadangi ciklosporino vartojimas gydant antrinę glomerulonefritą vertinamas prieštaringai. Todėl CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo pagrįsti teigiamą ciklosporino naudos ir rizikos santykį gydant visus nefrozinius sutrikimus, išskyrus pirminį minimalių pokyčių glomerulonefritą, pirminę židininę segmentinę glomerulosklerozę arba pirminį membraninį glomerulonefritą. CHMP laikosi nuomonės, kad ši indikacija turėtų apsiriboti pirminio glomerulonefrito atvejais, kaip nurodyta pirmiau. Rinkodaros leidimo turėtojas pritarė CHMP nuomonei, ir atsižvelgiant į tai, formuluotė buvo suderinta.

- *Reumatoidinis artritas (RA)*

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta reumatoidinio artrito indikacijos formuluotė yra patvirtinta 13 ES šalių.

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytos indikacijos loginis pagrindas buvo pagrįstas šiais duomenimis: pirminiu bandomuoju tyrimu su aktyviu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kurie ciklosporiną vartojo po 10 mg/kg per parą – pusę tos dozės, kuri tuo metu buvo vartojama atliekant solidinių organų persodinimą. Daug vilčių teikusį naudingą poveikį nusvėrė inkstų funkcijos sutrikimas ir hipertenzija. Vėliau, atlikus tyrimus su mažesnėmis vaisto dozėmis, buvo nustatytas geresnis naudos ir rizikos santykis. Europoje atliktų kontroliuojamų, abipusiai aklų tyrimų metu buvo vartojama 5 mg/kg paros dozė, o tai suteikė galimybę titruoti ciklosporino dozę į apačią, siekiant nustatyti didžiausią toleruojamą jo dozę. Gydymą pradėjus nuo 2,5 mg/kg paros dozės, inkstų funkcijos sutrikimas, kai inkstų veiklos rodikliai viršija kritinę ribą, t. y. kreatinino kiekis yra 30–50 % didesnis už gydymo pradžios rodiklį, buvo ne toks dažnas reiškinys. Kontrolinių grupių pacientai vartojo placebo, azatiopriną arba D-penicilaminą. Šie duomenys, kartu su ciklosporino vartojimo gydant kitas su transplantacija nesusijusias ligas duomenimis, padėjo sukurti keturių JAV ir Kanadoje vykdytų pagrindinių, placebo kontroliuojamų, abipusiai aklų Sandimmun poveikio gydant sunkios formos reumatoidinį artritą tyrimų modelius.

Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojas pateikė JAV ir Kanadoje, o vėliau – Europoje atliktų tyrimų metu surinktus klinikinio veiksmingumo duomenis.

Reumatoidinis artritas yra visose ES šalyse patvirtinta terapinė indikacija. Ciklosporinas buvo plačiai tiriamas atliekant kelis kliniskus tyrimus su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems įprastinis gydymas buvo neveiksmingas arba netinkamas, bei daugelį publikuotų tyrimų, kurių metu ciklosporinas buvo vartojamas pagal šią indikaciją. CHMP laikosi nuomonės, kad turimi duomenys patvirtina, jog ciklosporiną galima vartoti pagal šią indikaciją: „*Sunkios formos aktyvaus reumatoidinio artrito gydymas.*“

- *Psoriazė*

Psoriazė yra visose ES valstybėse patvirtinta terapinė indikacija. Atsižvelgdamas į rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą išsamią klinikinių tyrimų duomenų apie psoriazės santrauką ir nuorodas, CHMP laikosi nuomonės, jog rinkodaros leidimo turėtojo argumentai yra priimtini, todėl pritaria jo pasiūlytai formuluotei.

- *Atopinis dermatitas*

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė tokią šios indikacijos formuluotę: „*Sandimmun skirtas pacientams, sergantiems sunkios formos atopiniu dermatitu, kai būtinas sisteminis gydymas.*“ Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta atopinio dermatito indikacijos formuluotė yra patvirtinta 15 ES šalių.

Ciklosporinas buvo tiriamas atliekant kelis klinikinius tyrimus su atopiniu dermatitu sergančiais pacientais, nors vertinant pagal dabartinius standartus, šie tyrimai yra maži. 15 ES šalių patvirtintas preparato informacinių dokumentų tekstas yra lygiai toks pat, kaip pasiūlyta formuluotė, o kitose šalyse skirtumas tarp šių formuluočių yra labai nedidelis. Todėl atsižvelgdamas į rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą klinikinių tyrimų duomenų apie atopinį dermatitą santrauką ir nuorodas, CHMP laikosi nuomonės, jog rinkodaros leidimo turėtojo argumentai yra priimtini, todėl pritaria minėtai formuluotei.

- *Aplazinė anemija*

Aplazinės anemijos indikacija patvirtinta tik Prancūzijoje. Kaip nurodyta 2011 m. liepos 27 d. įvykusio pasirengimo kreipimosi procedūrai posėdžio protokole (posėdžio metu buvo aptariama, kaip numatoma derinti preparato informacinių dokumentų tekstą), agentūra pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui naudoti tą preparato charakteristikų santraukos formuluotę, kuri naudojama daugumoje valstybių narių, bei Sandimmun ir Sandimmun Neoral pagrindinių duomenų lapus, pagrįstus praecityje atliktų tyrimų ir literatūros šaltinių peržiūra.

Atsižvelgdamas į šį susitarimą, rinkodaros leidimo turėtojas neįtraukė aplazinės anemijos indikacijos į suderintą Sandimmun ir Sandimmun Neoral preparato informacinių dokumentų tekstą, nes ši indikacija yra patvirtinta tik vienoje iš 27 valstybių narių ir neįtraukta į Sandimmun ir Sandimmun Neoral pagrindinių duomenų lapus. CHMP pritaria šiam pasiūlymui.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis skyrius sudarytas iš bendro pobūdžio informacijos ir atskirų kiekvienai indikacijai skirtų poskyrių. Šioje dalyje bus peržiūrimas visas 4.2 skyrius, poskyris po poskyrio.

Dozavimas

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė tokią informacijos apie dozavimą formuluotę: „*Nurodytas dozių diapazonas preparato vartojimui per burną tėra rekomendacinio pobūdžio. Sandimmun paros dozė visada reikia padalyti į dvi dozes.*“ CHMP patvirtino rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą sakinį „*Nurodytas dozių diapazonas preparato vartojimui per burną tėra rekomendacinio pobūdžio*“. Tačiau CHMP tik iš dalies pritarė sakiniui „*Sandimmun paros dozė visada reikia padalyti į dvi dozes*“, nes jame reikia išbraukti žodį „*visada*“ (kai kuriais atvejais vaistą gali reikėti vartoti tris kartus per parą).

Be to, CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo preparato charakteristikų santraukoje patikslinti, ar Sandimmun ir Sandimmun Neoral vartojamas pavalgis ar nevalgis ir ar jį galima vartoti nepaisant valgymo laiko. Atsižvelgdamas į siaurą ciklosporino terapinį langą, CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo aptarti, kaip vartoti ciklosporiną siekiant sumažinti gydymo poveikio individualiam pacientui kintamumą. Rinkodaros leidimo turėtojas pripažino, kad maistas veikia ciklosporino absorbciją ir iš Sandimmun preparato, ir – šiek tiek mažiau – iš Sandimmun Neoral preparato. Savo atsakymų dokumentų rinkinyje rinkodaros leidimo turėtojas nurodė, kad nors absoliutūs pokyčiai nėra dideli, atsižvelgiant į siaurą ciklosporino terapinį langą, siekiant sumažinti gydymo poveikio individualiam pacientui kintamumą, reikėtų laikytis tipinių vaistų vartojimo su maistu taisyklių. Todėl

rinkodaros leidimo turėtojas sutiko pakoreguoti formuluotę ir rekomenduoti, kad Sandimmun turėtų būti vartojamas nuosekliai, atsižvelgiant į paros metą ir valgymo laiką – taip, kaip nurodyta toliau: „*Sandimmun/Sandimmun Neoral paros dozė visada reikia padalyti į dvi dozes, kurias reikia vartoti vienodais intervalais, tuo pačiu paros metu, pvz., ryte ir vakare. Sandimmun rekomenduojama vartoti nuosekliai, atsižvelgiant į paros metą ir valgymo laiką.*“ CHMP pritarė šiai formuluotei.

Galiausiai, atsižvelgdamas į tai, kad ciklosporinas yra stipri veiklioji medžiaga, siejama su rimtais nerimą keliančiais saugumo klausimais, CHMP laikosi nuomonės, kad informacijos apie dozavimą skyriuje turėtų būti aiškiai nurodyta, jog Sandimmun (Sandimmun Neoral) – tai preparatas, kurį gali ruošti tik atitinkamos gydymo srities specialistai; atsižvelgiant į tai, bendra formuluotė buvo suderinta ir įtraukta į 4.2 skyrių.

Bendras dozavimo stebėjimas

CHMP laikėsi nuomonės, kad trūksta bendros informacijos apie stebėjimo reikšmę siekiant nustatyti dozavimo režimą. Tokia informacija pateikiama kelių valstybių narių preparato charakteristikų santraukose.

CHMP sunerimo dėl to, kad rinkodaros leidimo turėtojas transplantacijos ir su transplantacija nesusijusiose populiacijose pasiūlė taikyti skirtingus stebėjimo metodus, t. y. nematuoti vaisto koncentracijos kraujyje, kai jis vartojamas pagal su transplantacija nesusijusias indikacijas. Reaguodamas į CHMP prašymą, rinkodaros leidimo turėtojas pakoregavo informaciją, ją papildydamas atsargia užuomina apie vaisto koncentracijos kraujyje tikrinimo galimybę esant su transplantacija nesusijusioms indikacijoms ir papildomai atkreipdamas dėmesį į praktikos protokolus, kuriais reikėtų vadovautis esant transplantacijos indikacijoms. Šis metodas buvo priimtinas CHMP, ir atsižvelgiant į tai, galutinės 4.2 ir 4.4 skyrių teksto formuluotės buvo suderintos.

Transplantacijos indikacijos

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė dvi skirtingas kiekvienos iš pastraipų, kuriose pateikta informacija apie transplantaciją, teksto formuluotes.

- *Solidinių organų persodinimas*

Remdamasis ES valstybėse narėse dažniausia patvirtinta formuluote ir naujausia 2012 m. vasario 13 d. bendrovės parengto pagrindinių duomenų lapo (CDS) versija, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotę, kuri jau yra patvirtinta 13 ES valstybių narių.

Pirminės paros dozės, kurios buvo vartojamos atliekant pirmuosius Sandimmun tyrimus, svyravo nuo 14 iki 18 mg/kg; vėliau jos buvo mažinamos iki palaikomosios 6-10 mg/kg paros dozės. Vaistą pradėta vartoti likus 2–20 val. iki operacijos. Atsižvelgiant į tai, kad vartojant Sandimmun Neoral, didžiausios koncentracijos (C_{max}) ir ploto po kreive (AUC) reikšmės buvo didesnės, nei Sandimmun, individualizuotos Sandimmun Neoral dozės buvo vidutiniškai mažesnės, nei Sandimmun. Taigi, šie duomenys pagrindžia pasiūlytoje preparato charakteristikų santraukoje pasiūlytas mažesnes Sandimmun Neoral dozes. Bet kadangi pirminiame Sandimmun dokumentų rinkinyje pateikti tyrimai yra seni ir todėl tais duomenimis pagrįstas dozavimas nebetaikomas, atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu taikomi kitokie transplantacijos režimai, CHMP laikėsi nuomonės, kad vaisto dozavimas taip pat turėtų priklausyti nuo ciklosporino koncentracijos kraujyje stebėjimo rezultatų. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko su CHMP nuomone, todėl atitinkamai pakoregavo informacijos apie vaisto dozavimą atliekant solidinių organų persodinimą formuluotę.

- *Kaulų čiulpų persodinimas*

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė daug informacijos, įskaitant duomenis apie vaisto dozes, vartotas atliekant klinikinius tyrimus, kuriais remiantis buvo patvirtintas Sandimmun ir Sandimmun Neoral vartojimas pagal kaulų čiulpų persodinimo indikacijas. Peržiūrėjus visus surinktus duomenis, CHMP nusprendė, kad pasiūlyta informacijos apie vaisto dozavimą pagal kaulų čiulpų persodinimo indikaciją formuluotė, kuri yra patvirtinta 16 ES valstybių narių, yra priimtina.

Su transplantacija nesusijusios indikacijos

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė naują bendrą formuluotę, kurioje, bendro pobūdžio rekomendacijų forma, pristatoma informacijos apie su transplantacija nesusijusias indikacijas pastraipa. CHMP sutiko, kad į pasiūlytą tekstą svarbu įtraukti visoms šioms indikacijoms taikytiną bendrąją informaciją. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad šią pastraipą reikėtų papildyti rekomendacijomis dėl tolesnių kontrolinių priemonių, pvz., kepenų funkcijos, bilirubino, elektrolitų kiekio kraujo serume tyrimų ir kraujo spaudimo matavimo, bei informacija, kad būtų geriau naudoti patikimu ir atkuriamu metodu nustatytą glomerulų filtracijos greitį, o ne kreatinino kiekio kraujo serume rodiklį. Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad esant šioms indikacijoms ne tik reikėtų atidžiau stebėti inkstų funkciją, bet ir svarbu kartais patikrinti ciklosporino kiekį kraujyje. Atsižvelgdamas į tai, CHMP prašymu, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotę, kuria šios rekomendacijos buvo įtrauktos į preparato charakteristikų santrauką.

Galiausiai, rinkodaros leidimo turėtojas rekomendavo dėl duomenų stokos ir galimos anafilaksinio reakcijų rizikos vartojant intraveninius preparatus, esant su transplantacija nesusijusioms indikacijoms, vartoti geriamuosius preparatus; CHMP tam pritarė. Tačiau tuo atveju, jei pacientas negali vartoti geriamojo ciklosporino ilgą laiką, reikėtų įvertinti galimybę vartoti intraveninį preparatą, su sąlyga, kad bus imtasi atsargumo priemonių, kad į veną būtų suleista tinkama vaisto dozė. Todėl, siekdamas išspręsti šį klausimą, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotę, kuriai CHMP pritarė.

Be šios įžanginės pastraipos apie su transplantacija nesusijusias indikacijas, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė informacijos apie vaisto dozavimą esant kiekvienai iš šių indikacijų (t. y. sergant endogeniniu uveitu, nefroziniu sindromu, reumatoidiniu artritu, psoriaze ir atopiniu dermatitu) formuluotę. Atsižvelgdamas į rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymo vertinimą, atsakymus į klausimų sąrašo (LoQ) ir neišspręstų klausimų sąrašo (LoOI) klausimus bei komitete įvykusią diskusiją, CHMP sutarė dėl suderintos 4.2 skyriaus informacijos apie su transplantacija nesusijusias indikacijas formuluotės.

Perėjimas nuo gydymo Sandimmun prie gydymo Sandimmun Neoral

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė rekomendacijų dėl perėjimo nuo gydymo Sandimmun prie gydymo Sandimmun Neoral formuluotę, atsižvelgdamas į 9 šalyse patvirtintą formuluotę. Kadangi toks tekstas įtrauktas ne į visų šalių nacionalinius preparato informacinius dokumentus, o kai kuriuose šalyse tiekiamas tik Sandimmun Neoral, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė sutrumpinti pasiūlytą tekstą. CHMP pritarė tokiam metodui, todėl pakoreguota formuluotė buvo patvirtinta.

Perėjimas nuo gydymo vienu geriamuoju ciklosporino preparatu prie kito

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta formuluotė jau yra patvirtinta 24 šalyse, o keliose kitose šalyse patvirtinta informacija yra labai panaši. Rinkodaros leidimo turėtojas laikėsi nuomonės, kad į pasiūlytą suderintą preparato informacinių dokumentų tekstą įtraukta informacija yra svarbi vaistus išrašančiam gydytojui siekiant pagerinti pacientų gydymą. Tačiau, atsižvelgdamas į CHMP abejones, rinkodaros leidimo turėtojas pakoregavo ir sutrumpino iš pradžių pasiūlytą tekstą ir parengė galutinę formuluotę, kurią patvirtino CHMP.

Ypatingos populiacijos

Skyriui „Su transplantacija nesusijusios indikacijos“ rinkodaros leidimo turėtojas taip pat pasiūlė informacijos apie vaisto dozavimą kiekvienai iš ypatingų populiacijų (t. y. pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, vaikų populiacijai ir vyresnio amžiaus pacientų populiacijai) formuluotę. Atsižvelgdamas į rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymo vertinimą, atsakymus į LoQ ir LoOI klausimus bei komitete įvykusią diskusiją, CHMP sutarė dėl suderintos 4.2 skyriaus informacijos apie ypatingas populiacijas formuluotės.

Vartojimo metodas

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė su vartojimo per burną metodu susijusią formuluotę, kuri yra patvirtinta 12 ES šalių. Pasiūlyta formuluotė buvo priimtina CHMP.

Nuo 4.3 skyriaus „Kontraindikacijos“ iki 4.9 skyriaus „Perdozavimas“

Siekdamas suderinti preparato charakteristikų santraukos skyrius, kuriuose pateikiama informacija apie saugumą (4.3–4.9 skyriai), rinkodaros leidimo turėtojas nusprendė kaip pagrindą panaudoti naujausią atnaujintą 2012 m. vasario 13 d. rinkodaros leidimo turėtojo parengtą Sandimmun Neoral pagrindinių duomenų lapą (CDS) (pagrįstą praėityje atliktų tyrimų ir literatūros šaltinių peržiūra) ir paskutinės su 13- to PSUR susijusios darbo pasidalijimo procedūros metu parengtas galutines pagrindines saugumo charakteristikas (CSP) (EE/H/PSUR/0007/001).

Remiantis ES gairėmis dėl su PSUR susijusios darbo pasidalijimo procedūros rezultatų įgyvendinimo, per 4 mėnesius nuo CSP paskelbimo 29 ES šalys pateikė paraišką dėl rinkodaros leidimo sąlygų pakeikimo siekiant įgyvendinti suderintą CSP. Atsižvelgdamas į tai, kad ES narės 2011 m. vasario mėn. su 13-to PSUR susijusios darbo pasidalijimo procedūros metu sutarė dėl suderinto preparato informacinių dokumentų teksto, rinkodaros leidimo turėtojas nusprendė panaudoti visą suderintą CSP (t. y. be tolesnių pakeitimų). 2011 m. lapkričio mėn. pradėta išsami bendrovės parengtų preparato informacinių dokumentų (abiejų preparatų Sandimmun ir Sandimmun Neoral pagrindinių duomenų lapų) peržiūra. Užbaigus šią išsamią peržiūrą, buvo parengtos galutinės abiejų pagrindinių duomenų lapų versijos, kurios paskelbtos 2012 m. vasario 13 d. Atsižvelgdamas į susiklosčiusias aplinkybes, rinkodaros leidimo turėtojas išsamiai palygino 2011 m. vasario mėn. suderintą CSP informaciją su informacija, pateikta naujai paskelbtų pagrindinių duomenų lapų informacijos apie saugumą skyriuose. Siekdamas užtikrinti, kad atnaujintuose pagrindinių duomenų lapuose pateikta pagrindinė saugumo informacija ir toliau atitiktų suderintą CSP informaciją, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė į CDS įtrauktą naują saugumo informaciją įtraukti į suderintą CSP ir kartu į su saugumu susijusius suderintos ES preparato charakteristikų santraukos skyrius. Taigi, rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytas suderintas preparato informacinių dokumentų tekstas preparato charakteristikų santraukos informacijos apie saugumą skyriui buvo pagrįstas suderintu CSP ir papildytas tam tikra nauja papildoma informacija iš išsamios rinkodaros leidimo turėtojo parengtų preparato informacinių dokumentų (CDS) peržiūros.

CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasirinktam metodui.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Kaip minėta pirmiau, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė toliau nurodytą pirmiau minėtos pastraipos teksto formuluotę remdamasis CDS ir CSP vartojamomis formuluotėmis.

Ciklosporino negalima vartoti kartu su kai kuriais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais (statiniais) dėl ciklosporino slopinamojo poveikio CYP3A4 ir (arba) P-gp. Rinkodaros leidimo turėtojas aptarė statinų įtraukimo į ciklosporino kontraindikacijų sąrašą ir jo papildymo kitais vaistiniais preparatais ir (arba) augaliniais preparatais poreikį.

CHMP laikėsi nuomonės, jog ūmios organų atmetimo reakcijos rizika, kuri kyla vartojant augalo *Hypericum perforatum* (jonažolės) preparatus nuo lengvos formos depresijos dėl jonažolės indukcinio poveikio, nėra didesnė už jų teikiama naudą, todėl paprašė rinkodaros leidimo turėtojo įtraukti šiuos preparatus į kontraindikacijų sąrašą. Tačiau dėl HMG CoA reduktazės inhibitorių (statinų), CHMP sutiko, jog griežta kontraindikacija šiuo atveju būtų nepagrįsta, tačiau reikėtų sugriežtinti 4.4 skyriuje pateiktą informaciją.

Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad CYP3A4 ir (arba) P-gp substratų, kurių padidėjusi koncentracija kraujo plazmoje siejama su rimtais nerimą dėl saugumo keliančiais klausimais (pvz., dabigatranas, eteksilatas, bozentanas, aliskirenas), negalima vartoti kartu su ciklosporinu. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko kontraindikacijų sąrašą papildyti pirmiau minėta kontraindikacija. Atsižvelgiant į tai, buvo suderinta teksto formuluotė.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dėl pastraipų, susijusių su *medicinine priežiūra, limfomomis ir kitomis piktybinėmis ligomis, vyresnio amžiaus pacientais, hiperkalemija, hipomagnezija, hiperurikemija ir specialiomis pagalbinėmis medžiagomis*, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė CSP formuluotę kaip suderintą preparato charakteristikų santraukos tekstą. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytai formuluotei.

Dėl poskyrių, kuriuose pateikiama informacija apie *infekcijas, toksinį poveikį inkstams ir hepatotoksiškumą, ciklosporino koncentracijos stebėjimą pacientų, kuriems atlikta transplantacija, kraujyje, hipertenziją, padidėjusį lipidų kiekį, gyvas susilpnintas vakcinas ir sąveiką*, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotes, kurios buvo išsamiai aptartos ir CHMP prašymu pakartotinai peržiūrėtos,

Panašiai kaip 4.2 skyriaus atveju, CHMP ir rinkodaros leidimo turėtojas aptarė kiekvieno skirtingoms su transplantacija nesusijusioms indikacijoms skirto poskyrio formuluotę ir jas suderino.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė poskyrių „Sąveika su maistu“, „Sąveika su vaistais“, „Vaistai, kurie mažina ciklosporino koncentraciją“, „Vaistai, kurie didina ciklosporino koncentraciją“, „Kitų rūšių svarbi sąveika su vaistais“, „Rekomendacijos“, „Vaikų populiacija ir kitų rūšių svarbi sąveika su vaistais“ teksto formuluotes.

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė CSP formuluotę kaip suderintą preparato charakteristikų santraukos tekstą visiems skyriams, išskyrus papildomą tekstą, susijusį su sąveika su bozentanu ir ambrisentanu bei antracikliniais antibiotikais.

CHMP nepritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytai šio skyriaus teksto formuluotei. CHMP pateikė rinkodaros leidimo turėtojui išsamų pasiūlymą dėl aiškesnės struktūros ir pasiūlė atitinkamus teksto pakeitimus. Taip pat CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo pateikti išsamesnės informacijos, pagal kurią būtų galima koreguoti dozę. Galiausiai, CHMP laikėsi nuomonės, kad vertėtų, remiantis atnaujintais tyrimo duomenimis, dar kartą papildyti medžiagų, su kuriomis ciklosporinas gali sąveikauti, sąrašą. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta atnaujinti šį skyrių, jame pateikiant daugiau informacijos apie galimą slopinamąjį ciklosporino poveikį ne tik P-gp, bet ir kitiems pernešėjams. Atsižvelgdamas į tai, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė prašytus duomenis ir paaiškinimus. Todėl suderintai formuluotei buvo pritarata.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotę, kuriai CHMP pritarė, išskyrus vieną nedidelę pastabą, į kurią rinkodaros leidimo turėtojas vėliau atsižvelgė. Atsižvelgiant į tai, formuluotė buvo suderinta.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė suderinti preparato charakteristikų santraukos tekstą su suderinta CSP. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytai formuluotei.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė poskyrių „Saugumo charakteristikų santrauka“, „Dozės ir šalutinis poveikis“, „Infekcijos ir infestacijos“, „Neoplazmos“, „Kitos po pateikimo rinkai nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą“ teksto formuluotes.

Dėl poskyrio „Saugumo charakteristikų santrauka“, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė į jį įtraukti bendrą pagrindinių nepageidaujamų reakcijų, kurios dažniausiai pasireiškė atliekant klinikinius tyrimus, santrauką. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytam papildymui.

Dėl poskyrių „Dozės ir šalutinis poveikis“, „Infekcijos ir infestacijos“, „Neoplazmos“, „Kitos po pateikimo rinkai nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą“, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė suvienodinti suderintą preparato charakteristikų santraukos tekstą su suderinta CSP. CHMP pritarė šiam siūlymui ir susijusioms formuluotėms, kurias pasiūlė rinkodaros leidimo turėtojas.

Dėl formuluotės poskyryje „Lentelės forma pateikiama nepageidaujamų reakcijų į vaistą santrauka“, rinkodaros leidimo turėtojas peržiūrėjo visą nepageidaujamų reakcijų į vaistą lentelę ir pakeitė daugelio iš jų dažnį, dauguma atveju remiantis tuo, kad kelios nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos po vaisto pateikimo į rinką ir nebuvo pagal ką apskaičiuoti jų dažnio. Peržiūrėdamas rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą, atsižvelgdamas į gaires dėl preparato charakteristikų santraukos, CHMP laikėsi nuomonės, kad kategorija „dažnis nežinomas“ turėtų būti naudojama tik išimtiniais atvejais; rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta klasifikuoti nepageidaujamas reakcijas pagal CSP, nebent būtų atitinkamas pagrindas tai daryti kitaip. Konkrečiau, atsižvelgdamas į klinikinių tyrimų metu surinktus nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnio duomenis, CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo nurodyti priežastis, dėl kurių nuspręsta nurodyti kitokius dažnius, o ne tuos, kurie buvo apskaičiuoti, ir todėl buvo pateikti pasiūlymai dėl kai kurių nepageidaujamų reakcijų į vaistą, kaip antai *hiperglikemijos, galvos skausmo, migrenos, nemalonių pojūčių pilve ir dantenu hiperplazijos*. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko su pasiūlymu iš dalies pakeisti nepageidaujamas reakcijas taip, kaip nurodė CHMP.

Taip pat buvo padaryta kitų pakeitimų, įskaitant kelis pasiūlymus sumažinti nepageidaujamų reakcijų dažnius; CHMP paprašė nurodyti tai pateisinančias aplinkybes, kurias rinkodaros leidimo turėtojas vėliau ir nurodė. Be to, CHMP prašymu rinkodaros leidimo turėtojas paaiškino, kodėl konjunktyvitas, depresija ir klausos praradimas nebuvo įtraukti į nepageidaujamų reakcijų į vaistą lentelę.

Atsižvelgdamas į tai, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė pakoreguotą formuluotę, kuriai CHMP pritarė.

Galiausiai rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė papildyti šį skyrių dviem naujais poskyriais „Ūminis ir lėtinis nefrotoksiškumas“ bei „Vaikų populiacija“. Šios pastraipos nebuvo įtrauktos į CSP. CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlytą tekstą svarbu įtraukti į preparatų informacinius dokumentus, todėl CHMP sutiko su rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytomis formuluotėmis.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta formuluotė atitiko bendrą strategiją, kuria nuspręsta vadovautis, – suderintą formuluotę siūlyti remiantis tais preparatų informaciniais dokumentais, kurie patvirtinti daugiausiai ES šalių. Todėl CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasirinktam metodui. Tačiau CHMP laikosi nuomonės, kad duomenis apie preparato vartojimą vaikams, sergantiems nefroziniu sindromu, reikėtų įtraukti į poskyrį su antrašte „Vaikų populiacija“. Rinkodaros leidimo turėtojas išsprendė šį klausimą, ir formuluotė buvo suderinta.

Be to, CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo išsamiai paaiškinti, kodėl šiek tiek skiriasi farmakodinaminių savybių apibūdinimas Sandimmun (ir geriamojo, ir švirkščiamojo preparatų) ir Sandimmun Neoral preparato charakteristikų santraukose. Rinkodaros leidimo turėtojas sutiko ištaisyti šią klaidą ir pasiūlė tokią teksto apie Sandimmun ir Sandimmun Neoral farmakodinamines savybes formuluotę, kuri CHMP buvo priimtina.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė poskyrių „Absorbcija“, „Pasiskirstymas“, „Biotransformacija“, „Eliminacija“, „Ypatingos populiacijos“ ir „Vaikų populiacija“ teksto formuluotes, remdamasis 13 ES šalių jau patvirtintu suderintu tekstu. Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta formuluotė atitiko bendrą strategiją, kuria nuspręsta vadovautis, – suderintą formuluotę siūlyti remiantis tais preparatų informaciniais dokumentais, kurie patvirtinti daugiausiai ES šalių. CHMP tam pritarė, išskyrus kelis prašymus pateikti paaiškinimus, kuriuos rinkodaros leidimo turėtojas vėliau pateikė kartu su papildomais duomenimis.

Rinkodaros leidimo turėtojas paskyrė visą poskyrį Sandimmun palyginimui su Sandimmun Neoral. Tam buvo pritarta, nes ši informacija yra svarbi tose valstybėse, kuriose vartojami abu preparatai.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė formuluotę, kuri buvo patvirtinta 18–24 valstybėse narėse (tai priklauso nuo poskyrių). Nors pasiūlytas tekstas jau buvo patvirtintas daugumoje ES šalių, CHMP laikosi nuomonės, kad reikėjo šiek tiek pakoreguoti teksto struktūrą. Be to, kadangi neklinikinio požiūriu ciklosporinas yra gerai žinomas junginys, CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo išbraukti pastraipą, susijusią klinikinių saugumo tyrimų duomenimis apie piktybinių ligų vystymąsi.

Rinkodaros leidimo turėtojas aptarė CHMP iškeltus klausimus ir pasiūlė galutinę šio skyriaus teksto formuluotę, kuriai CHMP pritarė.

6.3 skyrius. Tinkamumo laikas

CHMP paprašė rinkodaros leidimo turėtojo paaiškinti tinkamumo laiko termino skirtumus; CHMP sunerimo, kodėl numatyta skirtinga tinkamumo laiko trukmė. Rinkodaros leidimo turėtojas paaiškino, kad tinkamumo laiko trukmė nebuvo suderinta ir pasiūlė Sandimmun atveju pasirinkti saugiausią variantą (nustatyti 36 mėnesių laikotarpį), o Sandimmun Neoral informaciniuose dokumentuose nurodyti paskutinį kartą nustatytą trumpesnę tinkamumo laiko trukmę, kuri buvo patvirtinta ES šalyse keičiant šio preparato rinkodaros leidimo sąlygas. CHMP pritarė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymui.

6.4 skyrius. Specialios laikymo sąlygos

Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad Sandimmun minkštųjų želatinos kapsulių ir geriamųjų tirpalų preparato charakteristikų santraukoje nurodytos laikymo sąlygos jau pakoreguotos pagal laikymo sąlygų nustatymo gairių (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, 2007 m. lapkričio 19 d.) reikalavimus. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė pataisyti Sandimmun 50 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui preparato charakteristikų santraukos skyriaus „*Specialios laikymo sąlygos*“ formuluotę taip pat atsižvelgiant į pirmiau minėtas gaires. Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad buvo atlikti stabilumo tyrimai ilgalaikėmis sąlygomis, esant 25 °C temperatūrai ir 60 % santykiniam drėgnumui, bei paspartintomis sąlygomis, esant 40 °C temperatūrai ir 75 % santykiniam drėgnumui. Šiomis tyrimo sąlygomis surinkti stabilumo duomenys patvirtino, kad tyrimų rezultatai yra priimtini ir preparatas yra stabilus. Todėl, vadovaudamasis minėtomis gairėmis, rinkodaros leidimo turėtojas pritarė, kad preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje būtų teiginys „Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia“.

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė naują formuluotę ir CHMP jai pritarė.

Rekomendacija

Taigi, atsižvelgdamas į rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymo vertinimą, atsakymus į LoQ ir LoOI klausimus bei komitete įvykusią diskusiją, CHMP sutarė dėl įvairių formų Sandimmun ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų rinkinių bei patvirtino suderintas jų versijas.

Atsižvelgdamas į tai, CHMP laikosi nuomonės, kad Sandimmun naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, o suderintus preparato informacinius dokumentus galima patvirtinti.

Pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį

Kadangi

- kreipimasis buvo susijęs su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros leidimo turėtojo (-ų) pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia moksline diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Sandimmun ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis išdėstyti III priede, rinkodaros leidimus.