

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Sandimmun Neorali ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sandimmun Neoral on tsüklosporiini mikroemulgeeritud vorm. Tsüklosporiin on tugev immunosupressiivne aine, mida kasutatakse parenhümatossete elundite ja luuüdi siirdamisel, et ennetada siiriku äratõukereaktsiooni ja siiriku peremehevastast reaktsiooni haigusena (GVHD). Tsüklosporiini kasutatakse ka mitmesuguste seisundite ravimiseks, millel on teadaolev või oletatav autoimmuunne päritolu (endogeenne uveit, nefrootiline sündroom, reumatoidartriit, psoriaas ja atoopiline dermatiit).

Võrreldes Sandimmuniga (tsüklosporiini õlipõhine vorm) on Sandimmun Neoralil (mikroemulgeeritud vorm) annuse lineaarsus tsüklosporiini ekspositsiooni suhtes parem, absorptsiooni profiil ühtlasem ja vähem mõjutatud samaaegsest söömisest ning ööpäeva rütmist. Kokku põhjustavad need omadused tsüklosporiini farmakokineetika väiksema patsientidevahelise varieeruvuse ning tugevama korrelatsiooni maksimaalse kontsentratsiooni ja koguekspositsiooni vahel. Nende lisaeliste tulemusena võib Sandimmun Neorali manustada sõltumata söögiaegadest. Peale selle tekitab Sandimmun Neoral ühtlasema tsüklosporiini ekspositsiooni ööpäeva jooksul ja säilitusravi režiimis päevade lõikes.

Sandimmun Neoral registreeriti esimest korda Saksamaal veebruaris 1993 ja seda turustatakse Euroopa Liidus 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg pehmete želatiinkapslitena ja 100 mg/ml suukaudse lahuseana. Sandimmun Neorali registreerimise aluseks olid efektiivsus- ja ohutusandmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest õlipõhise ravimvormiga (Sandimmun), mis registreeriti esimest korda Šveitsis detsembris 1982. Registreerimise toetuseks toimusid ravimiga Sandimmun Neoral farmakokineetika ja farmakodünaamika lisauuringud, samuti mittekliinilised uuringud.

Euroopa Liidus on Sandimmun ja Sandimmun Neoral registreeritud riiklike menetluste kaudu. Sandimmun Neorali turustatakse Sandimmun Neorali pehmete želatiinkapslitena (10 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg) ja Sandimmun Neorali suukaudse lahuseana (100 mg/ml). Sandimmuni turustatakse Sandimmuni pehmete želatiinkapslitena (25 mg, 50 mg ja 100 mg), Sandimmuni suukaudse lahuseana (100 mg/ml) ja Sandimmuni infusioonilahuse kontsentratsioonina (50 mg/ml). Kõik tugevused ja ravimvormid ei ole igas riigis registreeritud. Ka ei ole kõik näidustused igas riigis heaks kiidetud.

Sandimmun Neoral lisati muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel oktoobris 2010 inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu. Sandimmun Neorali (ja sarnaste nimetuste) müügiloo erisuguste riiklike otsuste tõttu liikmesriikides tegi Euroopa Komisjon Euroopa Ravimiametile / inimravimite komitee sekretariaadile muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohase ametliku esildise, et ühtlustada riiklikult heakskiidetud Sandimmun Neorali ravimi omaduste kokkuvõtted kogu Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas.

• Kliinilised aspektid

Ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamiseks kasutas müügiloa hoidja sõnastust, mis esines enamiku liikmesriikide riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes ja müügiloa hoidja Sandimmun Neorali põhiaandmete lehel (13. veebruar 2012), samuti kasutades esitatud uuringuid ja kirjandust. Kasutati ka viimase perioodilise ohutusaruande 13 tööjaotusmenetluse (EE/H/PSUR/0007/001) ohutusprofiili ja avaliku hindamisaruande artikli 45 kohase pediaatriamenetluse (CZ/W/04/pdWS/01, 2010) avaliku hindamisaruande ühist ohutusprofiili.

Arutati ravimiteabe järgmisi ühtlustamata punkte.

Lõik 4.1 – Näidustused

Siirdamise näidustused

- *Parenhümatoosete elundite siirdamine*

Kooskõlas ülalmainitud üldise strateegiaga esitas müügiloa hoidja näidustuse sõnastuse, mis on sellisena juba heaks kiidetud Euroopa Liidu 21 liikmesriigi ravimiteabes.

Inimravimite komitee kahtles müügiloa hoidja põhjenduses, miks tuleb näidustuses loetleda konkreetsed siiratavad elundid. Müügiloa hoidja nõustus inimravimite komiteega, et konkreetsete elundite siirdamist ei pea lõigus 4.1 mainima, välja arvatud juhul, kui ravimit ei saa sel otstarbel kasutada. Vastavalt sellele muudeti sõnastust.

Seoses äratõukereaktsiooni raviga olid inimravimite komitee peamised küsimused seotud takroliimusest üleminekuga, humoraalsete äratõukereaktsioonide tsüklosporiinraviga ja allografti kroonilise vigastusega, mida on peetud krooniliseks äratõukereaktsiooniks. Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal koguda kõik olemasolevad andmed, mis käsitlevad äratõukereaktsiooni tõttu tsüklosporiinile üleminekut mis tahes muu ravimi korral peale takroliimuse. Müügiloa hoidja uuris probleemi ja esitatud andmete alusel nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidjaga, et äratõukereaktsiooni korral on üleminek teisele ravimile tavaline praktika. Arutati ka nimetuse „*tsellulaarne*” äratõukereaktsioon lisamist, sest humoraalsete äratõukejuhtude diagnoosimine on vaieldav. Inimravimite komitee on arvamisel, et CNI-ravimite toimemehhanismi alusel sobib Sandimmun Neoral äratõukereaktsiooni raviks kõige enam pigem tsellulaarse kui humoraalse äratõukereaktsiooni korral. Müügiloa hoidja nõustus inimravimite komitee arvamusel. Esitatud sõnastus vaadati läbi ja lepiti kokku.

- *Luuüdi siirdamine (BMT)*

Kõik liikmesriigid peale Norra on heaks kiitnud luuüdi siirdamise ja GVHD näidustuse.

Tsüklosporiini efektiivsust luuüdi siirdamise läbinud patsientidel on tõendatud 8 Euroopas ja USAs toimunud uuringus, milles osales kokku 227 patsienti. 7 uuringus käsitleti GVHD ennetamist ja 1 uuringus ägeda GVHD ravi. Müügiloa hoidja on arvamisel, et tsüklosporiini efektiivsus luuüdi siirdamisel ja GVHD korral on hästi tõestatud algse müügiloa taotluse, avaldatud kliiniliste uuringute ja ulatusliku kliinilise kasutamise andmetega.

Inimravimite komitee kahtles siiski tsüklosporiini kasulikkust ja riski näidustusel „*siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine pärast luuüdi siirdamist*” ja palus müügiloa hoidjal esitada andmed, mis kinnitavad, et väljaspool ettevalmistava ravi kasulikkuse ja riski suhet on tüvirakkude eduka või ebaõnnestunud siirdamise sageduse alusel tsüklosporiini kasulikkuse ja riski suhe positiivne. Müügiloa hoidja kinnitas vastuses, et esitatud uuringute andmed ja ulatuslik kliiniline kogemus toetavad tsüklosporiini kasutamist näidustusel „*siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine*”. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja seisukohaga.

Inimravimite komitee palus selgitada ka tsüklosporiini kasulikkust ja riski siiriku äratõukereaktsiooni ennetamisel pärast mitte-müeloablatiivset tüvirakkude siirdamist; inimravimite komitee vaatas müügiloa hoidja arvamusel läbi ega pidanud vajalikuks täpsustada, kas tsüklosporiini näidustuses on tüvirakkude siirdamine müeloablatiivne või mitte.

Inimravimite komitee palus müügiloa hoidjal samuti arutada, kas pealkiri „*luuüdi siirdamine*” tuleks uuendada pealkirjaga „*allogeensete tüvirakkude siirdamine*”, st selliseks, mis ei sõltu tüvirakkude ja blastide allikast (muu kui mitte-peremees). Müügiloa hoidja arutas inimravimite komitee küsimust; komitee on seisukohal, et kliiniline kogemus toetab soovitatud lisandusi näidustusel. Lepiti kokku vastav sõnastus.

Mitte-siirdamisnäidustused

- *Endogeenne uveiit*

Müügiloa hoidja esitatud uveiidi ja Behçeti uveiidi näidustuse sõnastus on heaks kiidetud Euroopa Liidu 14 liikmesriigis.

Suurte turgude, nagu Prantsusmaa, USA ja Ühendkuningriigi jaoks ette nähtud algsete Sandimmuni andmete läbivaatamisel käsitletakse kokku 15 ülemaailmse uuringu kliinilisi andmeid. Sandimmuni andmeid kasutati läbivaatuse alusena, sest tsüklosporiini uue ravimvormi (Sandimmun Neoral) heakskiitmist toetavad andmed põhinesid farmakokineetika hindamisel, mis näitas tsüklosporiini kahe vormi (õlipõhise ravimvormi ja mikroemulgeeritud ravimvormi) ekvivalentsust. Samuti käsitleti ja vaadati läbi Euroopa Liidus müügiloa pikendamistel esitatud uuringud.

Tsüklosporiini õlipõhise ravimvormi Sandimmuni taotluse esitamisel 1987. aastal oli olemas põhjalik kliiniliste andmete kokkuvõtte endogeense uveiidi kohta (Nussenblatt 1987). Tsüklosporiini efektiivsuse hindamiseks raske nägemiskaotuse ohuga intermediaalse ja posterioorse uveiidi ravis toimusid kaht tüüpi uuringud, avatud ja kontrollliga maskeeritud uuringud.

Inimravimite komitee märkis, et kõigis aruannetes teatati tsüklosporiiniravi kasulikkusest enamikule patsientidele. Kuigi mõnedel patsientidel esinesid kõrvalnähud, peamiselt nefrotoksilisus, hüpertensioon ja metaboolsed häired, märkis inimravimite komitee, et need kõrvalnähud on hästi teada ja neid saab ravida annusest sõltuvana.

Esitatud ja muude avaldatud andmete alusel järeldas inimravimite komitee, et tsüklosporiini kasulikkuse ja riski suhe endogeense refraktoorse uveiidi, sealhulgas Behçeti uveiidi ravis on positiivne.

Inimravimite komitee tõstatas ka küsimuse seoses Behçeti tõve neuroloogiliste ilmingute riski suurenemisega tsüklosporiini tõttu. Kirjanduse ja toetavate andmete alusel on müügiloa hoidja arvamusel, et esitatud andmed toetavad kasulikkuse ja riski positiivset suhet selle näidustuse korral, soovitades tsüklosporiini kasutada süsteemseks raviks nii mitteinfektsioosse uveiidi kui ka Behçeti tõve okulaarsete ilmingute korral ilma neuroloogiliste ilminguteta patsientidel. Lepiti kokku vastav sõnastus.

- *Nefrootiline sündroom (NS)*

Müügiloa hoidja esitatud näidustuse sõnastus nefrootilise sündroomi jaoks on heaks kiidetud Euroopa Liidu 16 liikmesriigis.

Sandimmuni (tsüklosporiini õlipõhise ravimvormi) efektiivsust on tõendatud 4 randomiseeritud kontrollitud ja 5 kontrollita uuringus. Nende 9 kliinilise uuringu tulemusi analüüsiti kõigi uuringute (kontrolliga ja kontrollita) andmete ühendamise teel. Paralleelselt 9 läbiviidud uuringuga tuli sobivate patsientide puudumise tõttu, kes oleksid saanud platseebot või tsütostaatilist ravimit, katkestada 2 topeltpimedat platseebokontrolliga mitmekeskuselist uuringut ja üks mitmekeskuseline uuring, mis võrdlesid tsüklosporiini ja tsüklofosfamiidi streoidresistentsetel patsientidel.

Samuti esitati pediaatrilised andmed kontrolliga ja kontrollita uuringutest. Esitamise ajal kvalifitseeriti lasteks kuni 17-aastased patsiendid.

Ülalmainitud andmestikku arvestades leidis inimravimite komitee, et Sandimmuni (tsüklosporiini õlipõhise ravimvormi) efektiivsust on tõendatud 4 randomiseeritud kontrolliga ja 5 kontrollita uuringus ning pediaatrilistel patsientidel toimunud uuringutes. Peale selle on hiljutised uuringud kinnitanud Sandimmun Neorali kasulikkust nefrootilise sündroomi mitme vormi korral lastel ja täiskasvanutel.

Inimravimite komiteele tekitas siiski küsimusi, et praegune näidustus on liiga ulatuslik, sest kasutamine sekundaarse glomerulonefriidi korral on vaieldav. Seetõttu palus inimravimite komitee müügiloa hoidjal põhjendada kasulikkuse ja riski positiivset suhet kõigi nefrootiliste seisundite korral, välja arvatud esmane minimaalsete muutustega glomerulonefriit, esmane fokaalne segmentaalne glomeruloskleroos või esmane membranoosne glomerulonefriit. Inimravimite komitee on arvamusel, et näidustus peab olema piiratud esmase glomerulonefriidi juhtudega, nagu on täpsustatud eespool. Müügiloa hoidja nõustus inimravimite komitee arvamusega ja vastav sõnastus lepidi kokku.

- *Reumatoidartriit (RA)*

Müügiloa hoidja esitatud sõnastus näidustuse reumatoidartriidi jaoks on heaks kiidetud Euroopa Liidu 13 liikmesriigis.

Müügiloa hoidja põhjendas soovitatud näidustust järgmiste andmetega: algses reumatoidartriidi prooviuuringus kasutati annust 10 mg/kg/d, mis oli sel ajal pool parenhümatossete elundite siirdamise korral kasutatud annusest. Paljulubava kasulikkuse kõrval esinesid neerutalitluse häired ja hüpertensioon. Järgmised väiksemat annust kasutanud uuringud näitasid paremat riski ja kasulikkuse suhet. Euroopas toimunud kontrollitud topeltpimedad uuringud kasutasid annust 5 mg/kg/d, mis võimaldas allapoole tiitrimist maksimaalse talutava annuse leidmiseks. Kriitilist läve (määratletud kreatiniinisalduse suurenemisenä 30–50% võrreldes esialgsega) ületav neerutalitluse häire oli väiksem probleem, kui algannus oli 2,5 mg/kg/d. Kontrollrühmad kasutasid platseebot, asatiopriini või D-penitsillamiini. Need andmed koos tsüklosporiini kasutamise kogemusega muude siirdamisega mitteseotud haiguste korral aitasid USAs ja Kanadas kavandada raske reumatoidartriidi 4 kesket platseebokontrollitud topeltpimedat Sandimmuni (SIM) uuringut.

Müügiloa hoidja esitas USA ja Kanada uuringute kliinilise efektiivsuse lõpptulemused ning seejärel Euroopa uuringud.

Reumatoidartriit on heakskiidetud terapeutiline näidustus kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides. Tsüklosporiini on ulatuslikult uuritud mitmes kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kellel on konventsionaalne ravi osutunud ebaefektiivseks või sobimatuks, samuti paljudes avaldatud uuringutes, milles teatatakse tsüklosporiini kasutamisest sellel näidustusel. Inimravimite komitee on arvamusel, et olemasolevad andmed kinnitavad tsüklosporiini kasutamist näidustusel: „*raske aktiivse reumatoidartriidi ravi.*”

- *Psoriaas*

Psoriaas on heakskiidetud terapeutiline näidustus kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides. Müügiloa hoidja esitatud ulatusliku psoriaasi kliiniliste andmete ja kirjanduse ulatusliku kokkuvõtte alusel pidas inimravimite komitee müügiloa hoidja põhjendust vastuvõetavaks ning nõustus seetõttu müügiloa hoidja soovitatud sõnastusega.

- *Atoopiline dermatiit*

Müügiloa hoidja esitas näidustuse järgmise sõnastuse: „*Sandimmun Neoral on näidustatud raske atoopilise dermatiidiga patsientidel, kui on vaja süsteemset ravi.*” Müügiloa hoidja soovitatud näidustuse sõnastus atoopilise dermatiidi jaoks on heaks kiidetud Euroopa Liidu 15 liikmesriigis.

Atoopilise dermatiidi korral on tsüklosporiini uuritud mitmes kliinilises uuringus, kuigi tänapäevaste standardite alusel peetakse uuringuid väikesteks. Euroopa Liidu 15 liikmesriigis kasutatakse juba esitatuga täpselt sama sõnastust ja muudes on erinevused väikesed. Müügiloa hoidja esitatud atoopilise dermatiidi kliiniliste andmete kokkuvõtte ja kirjanduse alusel pidas inimravimite komitee müügiloa hoidja põhjendust vastuvõetavaks ning nõustus seetõttu ülalmainitud sõnastusega.

- *Aplastiline aneemia*

Aplastilise aneemia näidustus on heaks kiidetud ainult Prantsusmaal. Nagu on kirjas 27. juulil 2011 toimunud esildiseelse koosoleku protokollis ravimiteabe ühtlustamise lähenemisviisi kohta, nõustus Euroopa Ravimiamet müügiloa hoidja ettepanekuga kasutada ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastust, mis on ühesugune enamikus liikmesriikides, Sandimmuni ja Sandimmun Neorali põhjandmete lehti, põhjendatuna varasemate uuringute ja kirjanduse ülevaatega.

Selle kokkuleppe kohaselt ei lisanud müügiloa hoidja aplastilise aneemia näidustust Sandimmuni ja Sandimmun Neorali ühtlustatud märgistusse, sest see näidustus on heaks kiidetud 27 liikmesriigist ainult ühes ning Sandimmuni ja Sandimmun Neorali põhiandmete lehel see puudub. Inimravimite komitee kinnitas ettepaneku.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

See lõik sisaldab iga näidustuse üldisi osi ja eraldi alalõike. Järgmiseks vaadatakse läbi kogu lõik 4.2 alalõikude kaupa.

Annustamine

Müügiloa hoidja esitas annustamise järgmise sõnastuse: „*Suukaudse manustamise annusevahemikud on ette nähtud ainult soovituslikena. Neorali ööpäevased annused tuleb alati manustada kahe jagatud annusena.*” Inimravimite komitee kinnitas müügiloa hoidja sõnastuse: „*Suukaudse manustamise annusevahemikud on ette nähtud ainult soovituslikena.*” Samas kinnitas inimravimite komitee müügiloa hoidja lause „*Neorali ööpäevased annused tuleb alati manustada kahe jagatud annusena*” osaliselt, sest sõna „*alati*” tuleb välja jätta (mõnel juhul on vaja manustada kolm korda ööpäevas).

Veel palus inimravimite komitee müügiloa hoidjal ravimi omaduste kokkuvõttes täpsustada, kas Sandimmunit / Sandimmun Neorali tuleb manustada koos toiduga või ilma või kas ravimit võib manustada sõltumata samaaegsest söömisest. Arvestades tsüklosporiini kitsast terapeutilist vahemikku, palus inimravimite komitee müügiloa hoidjal arutada tsüklosporiini sellist manustamist, et väheneks isikutevaheline varieeruvus. Müügiloa hoidja nõustus, et toit mõjutab tsüklosporiini imendumist nii Sandimmuni ravimvormist kui ka vähemal määral Sandimmun Neorali ravimvormist. Müügiloa hoidja väitis vastustes, et absoluutseid muutusi võib pidada väikesteks, kuid arvestades tsüklosporiini kitsast terapeutilist vahemikku, oleks söömise suhtes ühetaoline manustamine eelistatav, et vähendada isikutevahelist varieeruvust. Seetõttu nõustus müügiloa hoidja muutma sõnastust, soovitades, et Sandimmun Neorali tuleb manustada kellaajaliselt ja söögikordade suhtes kindlas graafikus: „*Sandimmuni / Sandimmun Neorali ööpäevased annused tuleb ~~alati~~ manustada kahe jagatud annusena, mis on ööpäeva jooksul kellaajaliselt ühtlaselt jagatud, mida võetakse päevas samal ajal, nt hommikul ja õhtul. Sandimmun Neorali soovitatakse manustada kellaajaliselt ja söögikordade suhtes kindlas graafikus.*” Inimravimite komitee kinnitas ettepaneku. Arvestades, et tsüklosporiin on tugev toimeaine, mis on seotud raskete ohutusprobleemidega, oli inimravimite komitee ka arvamusel, et annustamise lõik peab selgelt teatama, et Sandimmun / Sandimmun Neoral on ravim, mida peavad käsitsema asjakohase ravivaldkonna spetsialistid; üldine sõnastus lepidi kokku ja lisati lõiku 4.2.

Annustamise üldine jälgimine

Inimravimite komitee oli arvamusel, et puudus üldine teave patsiendi jälgimise tähtsuse kohta annustamise kavandamisel. Seda tüüpi teave on kooskõlas mitme liikmesriigi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Inimravimite komitee tõstatas küsimuse, et müügiloa hoidja oli esitanud siirdamise ja mittesiirdamise populatsioonide jälgimise ettepanekutes erinevad lähenemisviisid, ignoreerides siirdamisega mitteseotud näidustuste korral vereanalüüse. Vastusena inimravimite komitee taotlusele kohandas müügiloa hoidja teavet, lisades siirdamisega mitteseotud näidustustele ettevaatliku viite vereanalüüsides jälgimise võimalusele, ja rõhutades siirdamise näidustuste korral veel kord siirdamispraktika protokoll. See lähenemine oli inimravimite komiteele vastuvõetav ning lepidi kokku lõikude 4.2 ja 4.4 lõplik sõnastus.

Siirdamise näidustused

Müügiloa hoidja esitas kaks sõnastust kummalegi siirdamise lõigule.

- *Parenhümatoosete elundite siirdamine*

Euroopa Liidu liikmesriikides kõige sagedamini heakskiidetud sõnastuse ja ettevõtte põhiandmete lehe (CDS) uue 13. veebruari 2012 versiooni alusel esitas müügiloa hoidja sõnastuse, mis on juba heaks kiidetud Euroopa Liidu 13 liikmesriigis.

Algsetes Sandimmuni uuringutes kasutati algannuseid vahemikus 14–18 mg/kg/d ja neid vähendati seejärel säilitusannusteni vahemikus 6–10 mg/kg/d. Manustamine algas 2–20 tundi enne operatsiooni. Põhinedes Sandimmun Neoraliga saavutatud suurematele C_{max} -i ja AUC-väärtustele võrreldes Sandimmuniga, olid Sandimmun Neorali üksikannused Sandimmuniga võrreldes keskmiselt väiksemad. See toetab ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väiksemaid Sandimmun Neorali annuseid. Et algses Sandimmuni toimikus sisalduvad uuringud on vanad ja seetõttu on neil andmeil põhinev annustamine võrreldes praegu kasutatavate teistsuguste siirdamisskeemidega vananenud, oli inimravimite komitee siiski arvamusel, et annustamist tuleb kavandada, jälgides tsüklosporiini sisaldust veres. Müügiloa hoidja nõustus inimravimite komitee arvamusega ja muutis annustamise sõnastust elundite siirdamise näidustusel.

- *Luuüdi siirdamine*

Müügiloa hoidja esitas ulatusliku teabe, sealhulgas annused, mida kasutati kliinilistes uuringutes, mis toetasid Sandimmuni ja Sandimmun Neorali heakskiitmist luuüdi siirdamise näidustustel. Pärast andmestiku läbivaatamist pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks esitatud annustamist luuüdi siirdamise näidustuse korral, nagu see oli heaks kiidetud Euroopa Liidu 16 liikmesriigis.

Mitte-siirdamisnäidustused

Müügiloa hoidja esitas uue üldise sõnastuse mittesiirdamise näidustuste lõigu sissejuhatuseks üldiste soovitusena. Inimravimite komitee nõustus, et on asjakohane lisada üldine teave, mis kehtib kõigi nende näidustuste kohta. Inimravimite komitee leidis siiski, et lõiku tuleb täiendada edasise jälgimise soovitustega, nt maksatalitluse, bilirubiini, seerumi elektrolüütide ja vererõhu jälgimine, ning seerumi kreatiniinisalduse asemel tuleb eelistada usaldusväärse ja reprodutseeritava meetodiga määratud glomerulaarfiltratsiooni kiiruse kasutamist. Ka oli inimravimite komitee arvamusel, et peale neerutalitluse jälgimise tõhustamise on nendel näidustustel asjakohane aeg-ajalt jälgida tsüklosporiinisaldust veres. Müügiloa hoidja esitas sõnastuse inimravimite komitee soovitude lisamiseks.

Müügiloa hoidja soovitas siirdamisega mitteseotud näidustuste korral suukaudset manustamist, sest intravenoosse kasutamise kohta puuduvad andmed ja esineb anafülaktiliste reaktsioonide potentsiaalne risk; inimravimite komitee võttis selle teadmiseks. Siiski tuleb juhul, kui tsüklosporiini ei ole võimalik pikema aja jooksul suu kaudu kasutada, kaaluda tsüklosporiini intravenoosset kasutamist, kui õige intravenoosse annuse manustamisel ollakse piisavalt ettevaatlik. Müügiloa hoidja esitas sõnastuse ja inimravimite komitee nõustus sellega.

Ka esitas müügiloa hoidja sissejuhatavas lõigu annustamise iga siirdamisega mitteseotud näidustuse jaoks (st endogeenne uveit, nefrootiline sündroom, reumatoidartriit, psoriaas, atoopiline dermatiit). Tuginedes müügiloa hoidja ettepaneku hindamisele, küsimuste ja lahendamata küsimuste loetelu vastustele ning pärast arutelu komitees nõustus inimravimite komitee lõigu 4.2 ühtlustatud sõnastusega siirdamisega mitteseotud näidustuste jaoks.

Üleminek Sandimmunilt Sandimmun Neoralile

Müügiloa hoidja esitas 9 riigis heakskiidetud sõnastuse alusel soovitude sõnastuse seoses üleminekul Sandimmunilt Sandimmun Neoralile. Et kõigis riikides ei ole selline tekst nende riiklikule märgistusele lisatud ja mõnes riigis turustatakse ainult Sandimmun Neoral, soovitas müügiloa hoidja esitatud teksti lühendada. Inimravimite komitee nõustus sellise lähenemisega ja muudetud sõnastus lepiti kokku.

Üleminek erinevate suukaudsete tsüklosporiini ravimvormide vahel

Müügiloa hoidja esitatud sõnastus on juba heaks kiidetud 24 riigis ja mitmes teises riigis on teave väga sarnane. Müügiloa hoidja leidis, et ühtlustatud märgistuse jaoks pakutud teave on ravimit määravale arstile tähtis patsiendi ravi optimeerimisel, kuid võttes arvesse inimravimite komitee tõstatatud probleeme, vaatas müügiloa hoidja esialgse teksti läbi ja lühendas seda ning inimravimite komitee kinnitas lõpliku sõnastuse.

Patsientide eripopulatsioonid

Viidates siirdamisega mitteseotud näidustuste lõigule, pakkus müügiloa hoidja annustamise ka igale patsientide eripopulatsioonile (st neerukahjustusega patsiendid, maksakahjustusega patsiendid, lapsed, eakad). Tuginedes müügiloa hoidja ettepaneku hindamisele, küsimuste ja lahendamata küsimuste loetelu vastustele ning pärast arutelu komitees nõustus inimravimite komitee lõigu 4.2 ühtlustatud sõnastusega eripopulatsioonide jaoks.

Manustamisviis

Müügiloa hoidja esitas suukaudse manustamisviisi kohta sõnastuse, mis on heaks kiidetud Euroopa Liidu 12 liikmesriigis. Esitatud sõnastus oli inimravimite komiteele vastuvõetav.

Lõigud 4.3 „Vastunäidustused” kuni 4.9 „Üleannustamine”

Müügiloa hoidja kasutas ravimi omaduste kokkuvõtte ohutuse lõikude (lõigud 4.3–4.9) ühtlustamise alusena müügiloa hoidja Sandimmun Neorali põhiandmete lehe (CDS) uusimat 13. veebruari 2012 versiooni (põhjendatuna esitatud vanemate uuringute ülevaate ja tuvastatud kirjandusviidetega) ja viimase perioodilise ohutusaruande 13 tööjaotusmenetluse (EE/H/PSUR/0007/001) lõplikku ohutusprofiili dokumenti (CSP).

Euroopa Liidu perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse lõpptulemuste rakendamise suuniste kohaselt on 29 ELi riiki esitanud 4 kuu jooksul pärast ohutusprofiili dokumendi avaldamist muudatused kokkulepitud ohutusprofiili dokumendi rakendamiseks. Arvestades, et ühtlustatud märgistus lepidi Euroopa Liidus kokku veebruaris 2011 perioodilise ohutusaruande 13 tööjaotusmenetluse kaudu, oli müügiloa hoidja seisukohal, et kokkulepitud ohutusprofiili dokumenti tuleb kasutada tervikuna (st ilma edasiste muudatusteta). 2011. aasta novembris algatati ettevõtte märgistuse (nii Sandimmuni kui ka Sandimmun Neorali põhiandmete lehed) täielik läbivaatamine. Täieliku läbivaatamise tulemusena valmisid mõlemad lõplikud põhiandmete lehed väljaandmiskuupäevaga 13. veebruar 2012. Seoses sellega võrdles müügiloa hoidja põhjalikult veebruaris 2011 kokku lepitud ohutusprofiili dokumendi teavet ja hiljutiste põhiandmete lehtede ohutuse lõike. Soovides tagada uuendatud põhiandmete lehtede põhilise ohutusteabe ja kokkulepitud ohutusprofiili teabe kooskõla, esitas müügiloa hoidja põhiandmete lehtedele hiljuti lisatud ohutusteabe, et lisada see kokkulepitud ohutusprofiili dokumenti ja ka Euroopa Liidus ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte ohutuse lõikudesse. Seega põhines müügiloa hoidja pakutud ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustatud ohutusteave kokkulepitud ohutusprofiili dokumendil, millele oli lisatud müügiloa hoidja ravimite märgistuse täieliku läbivaatuse (põhiandmete lehtede) uus teave.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja lähenemisviisiga.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Nagu eespool märgitud, esitas müügiloa hoidja eelmainitud lõigu järgmise sõnastuse põhiandmete lehtedel ja ohutusprofiili dokumendis kasutatud sõnastuse alusel.

Tsüklosporiin on vastunäidustatud mõne HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori (statiini) korral tsüklosporiini inhibeeriva toime tõttu CYP3A4 ja/või Pgp-le. Müügiloa hoidja arutas statiinide

vastunäidustuse vajadust tsüklosporiini jaoks ja muude vastunäidustuste vajadust muude ravimite / taimsete preparaaside suhtes.

Inimravimite komitee leidis, et naistepuna (*Hypericum perforatum*) preparaaside kasutamine kerge depressiooni raviks ei tasakaalusta ägeda äratõukereaktsiooni riski naistepuna kasutamisel ja nõudis vastava vastunäidustuse lisamist. HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite (statiinide) osas nõustus inimravimite komitee siiski, et range vastunäidustus ei pruugi olla vajalik, kuid teavet lõigus 4.4 tuleb rõhutada.

Veel leidis inimravimite komitee, et CYP3A4 ja/või P-gp substraate, mille suurenenud plasmasisaldust on seostatud raskete ohutusprobleemidega, ei tohi kombineerida tsüklosporiiniga (nt dabigatraaneteksilaat, bosentaan, aliskireen). Müügiloa hoidja nõustus lisama ülalmainitud vastunäidustuse. Lepiti kokku vastav sõnastus.

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses lõikudega, mis käsitlevad *meditsiinilist järelevalvet, lümfoome ja muid pahaloomulisi kasvajaid, eakaid patsiente, hüperkaleemiat, hüpomagneesemiat ning hüperurikeemiat, spetsiaalseid abiaineid*, esitas müügiloa hoidja ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte jaoks põhilise ohutusprofiili sõnastuse. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja esitatud sõnastusega.

Seoses alalõikudega, mis käsitlevad *infektsioone, nefrotoksilisust ja hepatotoksilisust, tsüklosporiinisalduse jälgimist siirdamise läbinud patsientidel, vere lipiididesisalduse suurenemist, nõrgestatud elusvaktsiine ja koostoimeid*, esitas müügiloa hoidja sõnastused, mida arutati põhjalikult ja vaadati läbi vastavalt inimravimite komitee nõuetele.

Nagu lõigu 4.2 korral, arutati iga siirdamisega mitteseotud näidustuse alalõigu sõnastust ning inimravimite komitee ja müügiloa hoidja leppisid need kokku.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müügiloa hoidja esitas järgmiste alalõikude sõnastuse: „*Koostoimed toiduga*”, „*Koostoimed ravimitega*”, „*Ravimid, mis vähendavad tsüklosporiinisaldust*”, „*Ravimid, mis suurendavad tsüklosporiinisaldust*”, „*Muud olulised koostoimed ravimitega*”, „*Soovitused*”, „*Lapsed*” ja „*Muud olulised ravimi koostoimed*”.

Müügiloa hoidja esitas ohutusprofiili dokumendi sõnastuse ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte tekstina kõigis lõikudes peale lisateksti koostoimete kohta bosentaani/ambrisentaani ja antratsükliinantibiootikumidega.

Inimravimite komitee ei nõustunud müügiloa hoidja selle lõigu sõnastusega. Inimravimite komitee esitas müügiloa hoidjale selgema ülesehituse üksikasjalikud soovitused ja teksti vastavad muudatused. Inimravimite komitee palus ka müügiloa hoidjal esitada täpsemat teavet, mis aitaks annust kohandada. Inimravimite komitee oli ka arvamusel, et uuendatud ülevaate alusel oleks vaja teha lisandusi koostoimeid omavate ravimite loetellu. Müügiloa hoidjal paluti ka uuendada seda lõiku rohkema teabega tsüklosporiini inhibeeriva toime kohta muudele transporteritele peale P-gp. Müügiloa hoidja esitas nõutud andmed ja selgitused. Seejärel lepidi kokku ühtlustatud sõnastus.

Lõik 4.6 Rasedus ja imetamine

Müügiloa hoidja esitas sõnastuse, millega inimravimite komitee nõustus, välja arvatud üks väike märkus, mida müügiloa hoidja seejärel arvestas. Lepiti kokku vastav sõnastus.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtte teksti ohutusprofiili kokkulepitud dokumendiga. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja esitatud sõnastusega.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Müügiloa hoidja esitas järgmiste alalõikude sõnastuse: „*Ohutusprofiili kokkuvõte*”, „*Annused/kõrvaltoimed*”, „*Infektsioonid, infestatsioonid ja kasvavad*”, „*Muud turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed*”.

Seoses alalõiguga „*Ohutusprofiili kokkuvõte*” tegi müügiloa hoidja ettepaneku lisada kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud peamiste kõrvaltoimete üldine kokkuvõte. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja pakutud lisandusega.

Seoses alalõikudega „*Annused/kõrvaltoimed*”, „*Infektsioonid, infestatsioonid ja kasvavad*” ning „*Muud turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed*” tegi müügiloa hoidja ettepaneku kooskõlastada ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte tekst ohutusprofiili kokkulepitud tekstiga. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja lähenemisviisi ja esitatud sõnastusega.

Seoses sõnastusega alalõigus „*Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina*” uuendas müügiloa hoidja täielikult kõrvalnähtude tabelit ja muutis paljusid sagedusandmeid, enamasti põhjusel, et mitu kõrvalnähtu pärines turustamisjärgsetest andmetest ja nende sagedust ei olnud võimalik hinnata. Vaadates läbi müügiloa hoidja ettepanekut, leidis inimravimite komitee ravimi omaduste kokkuvõtte juhendi alusel, et kategooriat „*Teadmata*” võib kasutada ainult erandjuhtudel; müügiloa hoidjal paluti ohutusprofiili dokumendi kohaselt klassifikatsiooni järgida, välja arvatud juhtudel, kui see oli piisavalt põhjendatud. Konkreetset palus inimravimite komitee seoses ravimi kõrvalnähtude sagedustega kliinilistes uuringutes müügiloa hoidjal põhjendada arvatust erinevate sageduste kasutamist ja tegi ettepanekud seoses mõne kõrvalnähuga, nagu *hüperglükeemia, peavalu, migreen, ebamugavustunne kõhus ja igemete hüperplaasia*. Müügiloa hoidja nõustus kõrvalnähtude teksti parandamisega inimravimite komitee soovitusel järgi.

Samuti tehti muid muudatusi, sealhulgas paigutati teatud esinemissagedused ettepaneku kohaselt allapoole; inimravimite komitee nõudis selgitusi, mille müügiloa hoidja esitas. Müügiloa hoidja selgitas, miks puudusid kõrvalnähtude tabelist konjunktiviit, depressioon ja kuulmiskaotus.

Müügiloa hoidja esitas vastavalt muudetud sõnastuse ja inimravimite komitee kinnitas selle.

Müügiloa hoidja soovitas lisada lõigule ka kaks uut alalõiku „*Äge ja krooniline nefrotoksilisus* ja „*Lapsed*”. Neid lõike ohutusprofiili dokumendis ei olnud. Inimravimite komitee oli seisukohal, et esitatud tekst on asjakohane ja nõustus seetõttu müügiloa hoidja sõnastusega.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Müügiloa hoidja pakutud sõnastus vastas üldstrateegiale esitada ühtlustatud sõnastus, mis põhineb Euroopa Liidus kõige sagedamini heakskiidetud märgistusel. Inimravimite komitee nõustus seetõttu müügiloa hoidja lähenemisviisiga. Inimravimite komitee leidis siiski, et andmed kasutamise kohta nefrootilise sündroomiga lastel tuleb lisada lõiku „*Lapsed*”. Müügiloa hoidja tegi seda ja sõnastus lepiti kokku.

Veel palus inimravimite komitee müügiloa hoidjal põhjendada selgesti, miks Sandimmuni (nii suukaudne kui ka süstitav) ja Sandimmun Neorali ravimi omaduste kokkuvõtte versioonis on farmakodünaamika lõigu kirjeldus veidi erinev. Müügiloa hoidja nõustus seda korrigeerima ja pakkus Sandimmuni ja Sandimmun Neorali jaoks sõnastuse, mis oli inimravimite komiteele vastuvõetav.

Lõik 5.2 - Farmakokineetilised omadused

Müügiloa hoidja esitas alalõikude „*Imendumine*”, „*Jaotumine*”, „*Biotransformatsioon*”, „*Eritumine*”, „*Patsientide eripopulatsioonid*” ja „*Lapsed*” sõnastuse ühtlustatud teksti alusel, mis on juba heakskiidetud Euroopa Liidu 13 liikmesriigis. Müügiloa hoidja pakutud sõnastus vastas üldisele strateegiale

esitada ühtlustatud sõnastus, mis põhineb Euroopa Liidus kõige sagedamini heakskiidetud märgistusel. Inimravimite komitee kinnitas selle, välja arvatud mõned nõuded selgituste saamiseks, mille müügiloo hoidja seejärel esitas koos toetavate andmetega.

Müügiloo hoidja pühendas kogu alalõigu Sandimmuni ja Sandimmun Neorali võrdlusele. Seda toetati, sest seda on vaja riikides, kus kasutatakse mõlemat ravimvormi.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Müügiloo hoidja esitas sõnastuse, mis oli heaks kiidetud 18–24 liikmesriigis sõltuvalt alalõikudest. Kuigi pakutud tekst oli juba heaks kiidetud enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides, oli inimravimite komitee arvamusel, et selle struktuuri tuleb mõnevõrra muuta. Et mittekliinilisest seisukohast on tsüklosporiin hästituntud ühend, palus inimravimite komitee müügiloo hoidjal kustutada lõik, mis käsitles pahaloomulise kasvaja tekkimise kliinilisi ohutusandmeid.

Müügiloo hoidja arutas inimravimite komitee tõstatatud probleeme ja pakkus lõigu lõpliku sõnastuse, millega inimravimite komitee nõustus.

Lõik 6.3 – Kõlblikkusaeg

Inimravimite komitee palus müügiloo hoidjal selgitada kõlblikkusaaja pikkuse varieeruvust; inimravimite komitee pidas probleemiks erinevaid kõlblikkusaegu. Müügiloo hoidja selgitas, et kõlblikkusaajad ei olnud ühtlustatud ja pakkus ohutuima lähenemisviisi Sandimmunile (kinnitada 36-kuuline periood) ja Sandimmun Neoralile viimast lühendatud perioodi, mis on Euroopa Liidu liikmesriikides heaks kiidetud muudatusmenetluse teel. Inimravimite komitee nõustus müügiloo hoidja ettepanekuga.

Lõik 6.4 – Säilitamise eritingimused

Müügiloo hoidja kinnitas, et säilitamistingimused Sandimmun Neorali pehmete želatiinkapslite ja suukaudsete lahuste ravimi omaduste kokkuvõtetes on juba vastavuses säilitamistingimuste deklareerimise suunises (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, 19. november 2007) esitatud nõuetega.

Soovitus

Võttes kokkuvõttes aluseks müügiloo hoidja ettepaneku hindamise, vastused küsimuste ja lahendamata küsimuste loetelule ning arutelu komitees, nõustus inimravimite komitee ühtlustatud ravimiteabe dokumentidega Sandimmun Neorali ja sarnaste nimetuste erinevate ravimvormide kohta ning kinnitas need.

Ülaltoodut arvestades järeldas inimravimite komitee, et Sandimmun Neorali kasulikkuse ja riski suhe on soodne ning ühtlustatud ravimiteabe saab heaks kiita.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehtede ühtlustamine;
- müügiloo hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe hindamisel tugineti esitatud dokumentide ning inimravimite komitees toimunud teaduslikule arutelule,

soovitas inimravimite komitee muuta Sandimmuni ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.