

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Sandimmun ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Sandimmun on öljypohjainen siklosporiinivalmiste. Siklosporiini on potentti immunosuppressiivinen aine, jota käytetään ihmisten kiinteiden elinten ja luuytimen siirroissa hyljintäreaktion estämisessä ja käänteishyljintäsairauden hoitamisessa. Siklosporiinia käytetään myös monissa sairauksissa, joiden tiedetään tai oletetaan olevan autoimmuunista alkuperää (endogeeninen uveitti, nefroottinen oireyhtymä, nivelreuma, psoriaasi ja atooppinen ihottuma).

Sandimmuniin (öljypohjaiseen siklosporiinivalmisteeseen) verrattuna Sandimmun Neoralin (mikroemulgoitu valmiste) siklosporiinialtistuksen annoslineaarisuus on parempi ja imeytymisprofiili yhtenäisempi, ja samanaikaisen aterioinnin ja vuorokausirytmien vaikutus on pienempi. Näiden ominaisuuksien ansiosta siklosporiinin farmakokinetiikan potilaskohtainen vaihtelu on vähäisempää, ja vähimmäispitoisuuksien ja kokonaisaltistuksen välinen korrelaatio on vahvempi. Näiden lisätujen vuoksi Sandimmun Neoralia voidaan annostella ruoka-ajoista riippumatta. Lisäksi Sandimmun Neoralin tuottama altistus siklosporiinille on yhtenäisempi päivän aikana ja päivästä toiseen ylläpitoannostuksella.

Sandimmun Neoral rekisteröitiin ensimmäiseksi Saksassa helmikuussa 1993, ja sitä on saatavana EU:ssa 10 mg:n, 25 mg:n, 50 mg:n ja 100 mg:n pehmeinä liivatekapseleina ja oraaliliuoksena, jonka vahvuus on 100 mg/ml. Sandimmun Neoralin rekisteröinti perustui tehokkuus- ja turvallisuustietoihin, jotka saatiin öljypohjaisella valmisteella (Sandimmun, joka rekisteröitiin ensimmäiseksi Sveitsissä joulukuussa 1982) tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Sandimmun Neoral -lääkevalmisteesta tehtiin lisää farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia sekä ei-kliinisiä tutkimuksia sen rekisteröinnin tukemiseksi.

Euroopan unionissa Sandimmun ja Sandimmun Neoral on rekisteröity kansallisten menettelyjen kautta. Sandimmun Neoralia on saatavana pehmeinä Sandimmun Neoral -liivatekapseleina (10 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg) ja Sandimmun Neoral -oraaliliuoksena, 100 mg/ml. Sandimmun on saatavana pehmeinä Sandimmun-liivatekapseleina (25 mg, 50 mg ja 100 mg), Sandimmun-oraaliliuoksena (100 mg/ml) ja Sandimmun-infuusiokonsentraattina (50 mg/ml). Kaikkia vahvuuksia ja lääkemuotoja ei ole rekisteröity kaikissa maissa. Myöskään kaikkia käyttöaiheita ei ole hyväksytty kaikissa maissa.

Lokakuussa 2010 Sandimmun Neoral lisättiin luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenvedoja on yhtenäistettävä direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti CMD(h):n kehotuksesta. Koska jäsenvaltioissa on tehty erilaisia kansallisia päätöksiä Sandimmun Neoralin (ja muiden kauppanimien) hyväksymisestä, Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitean sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 30 artiklan 2 kohdan mukaisesta virallisesta menettelystä, jotta Sandimmun Neoralin kansallisesti hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa olevat eroavuudet voidaan poistaa Euroopan unionissa ja Euroopan talousalueella.

• Kliiniset näkökohdat

Yhtenäisen valmisteyhteenvedon laatimisessa myyntiluvan haltija käytti sanamuotoja, joita on käytetty useimpien jäsenvaltioiden kansallisissa valmisteyhteenvedoissa ja myyntiluvan haltijan Sandimmun Neoralia koskevassa perustietolomakkeessa (päivätty 13. helmikuuta 2012). Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti aikaisempia tutkimuksia ja kirjallisuusviitteitä. Myös viimeisimmän määräämääräisen turvallisuuskatsauksen (PSUR 13 -yhteistyömenettely, EE/H/PSUR/0007/001) aikana laadittua keskeistä turvallisuusprofiilia ja lastenlääkkeistä annetun asetuksen 45 artiklan mukaisen menettelyn nojalla laadittua julkista uudelleenarviointia (CZ/W/04/pdWS/01, 2010) käytettiin.

Tuotetiedoissa oli useita epäyhtenäisiä kohtia, joita on arvioitu seuraavasti:

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Siirtoihin liittyvät käyttöaiheet

- *Kiinteiden elinten siirto:*

Edellä mainitun strategian mukaisesti myyntiluvan haltija ehdotti käyttöaiheiden osalta sanamuotoa, joka on jo hyväksytty EU:ssa ehdotetun mukaisena 21 kansallisessa tekstissä.

Lääkevalmistekomitea piti kyseenalaisena myyntiluvan haltijan perustelua, jonka mukaan tietyt elinsiirrot on lueteltava käyttöaiheessa. Myyntiluvan haltija oli lääkevalmistekomitean kanssa samaa mieltä siitä, ettei kohdassa 4.1 tule mainita tiettyjä elinsiirtoja, ellei se ole tarkoituksenmukaista. Sanamuotoa muutettiin tältä osin.

Hyljinnän hoidon osalta lääkevalmistekomitean pääasialliset huolenaiheet koskivat lääkityksen vaihtamista takrolimuusista siklosporiiniin, siklosporiiniin liittyviä vasta-ainevälitteisiä hyljintätapauksia ja kroonista allograftivauriota, koska sitä on pidetty kroonisena hyljintänä. Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa koostamaan kaikki saatavilla olevat tiedot siitä, kun lääkitys vaihdetaan siklosporiiniin toiseen immunosuppressiiviseen aineeseen (ei pelkästään takrolimuusiin) liittyvän hyljintäreaktion vuoksi. Myyntiluvan haltija reagoi tähän huolenaiheeseen, ja toimitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea yhti myyntiluvan haltijan näkemykseen, jonka mukaan on yleinen käytäntö vaihtaa toiseen lääkkeeseen hyljintäreaktion yhteydessä. Myös termin ”soluvälitteinen” hyljintä lisäämisestä keskusteltiin, koska vasta-ainevälitteisten hylkimisjaksojen diagnosointi on kiistanalaista. Lääkevalmistekomitea katsoo, että Sandimmun-lääkityksen aloittaminen hylkimisen hoidossa on tarkoituksenmukaisinta ennemminkin soluvälitteisen kuin vasta-ainevälitteisen hyljintäreaktion yhteydessä kalsineuriinin estäjien vaikutusmekanismin perusteella. Myyntiluvan haltija yhtyy lääkevalmistekomitean näkemykseen. Ehdotettua sanamuotoa tarkistettiin, ja uusi sanamuoto hyväksyttiin.

- *Luuytimensiirto*

Kaikki jäsenvaltiot, paitsi Norja, ovat hyväksyneet luuytimen siirron ja käänteishyljintäsairauden hoidon käyttöaiheeksi.

Siklosporiinin teho on osoitettu kahdeksassa tutkimuksessa, jotka tehtiin Euroopassa ja Yhdysvalloissa. Näihin tutkimuksiin osallistui yhteensä 227 potilasta, joille oli tehty luuytimensiirto. Seitsemässä tutkimuksessa tarkasteltiin käänteishyljintäsairauden ehkäisemistä ja yhdessä akuutin käänteishyljintäsairauden hoitoa. Myyntiluvan haltija katsoo, että siklosporiinin teho luuytimensiirrosta ja käänteishyljintäsairauden hoidossa on osoitettu alkuperäisen myyntilupahakemuksen tietojen, julkaistujen kliinisten tutkimusten ja laajan kliinisen käytön perusteella.

Tästä huolimatta lääkevalmistekomitea piti siklosporiinin hyöty-riskisuhdetta kyseenalaisena käyttöaiheessa ”*luuytimensiirron jälkeisen käänteishyljinnän ehkäisy*”. Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka vahvistavat siklosporiinin suotuisan hyöty-riskisuhteen kantasolusiirtojen tiheyden / siirron epäonnistumisen ja valmisteluhoidon hyötyjen ja riskien kannalta. Vastauksessaan myyntiluvan haltija vahvisti, että näistä tutkimuksista saadut tiedot sekä laaja kliininen kokemus tukevat siklosporiinin käyttöä käyttöaiheessa ”*käänteishyljinnän ehkäisy*”. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan kannan.

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi selvennystä siklosporiinin hyöty-riskisuhteeseen käänteishyljinnän ehkäisyssä ei-myeloablatiivisen kantasolusiirron jälkeen. Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan näkemyksen ja katsoi, ettei siklosporiinin käyttöaiheessa tarvitse täsmentää, onko kyseessä myeloablatiivinen vai ei-myeloablatiivinen kantasolusiirto.

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa pohtimaan myös sitä, päivitetäänkö otsikko ”*luuytimensiirto*” muotoon ”*allogeeninen kantasolusiirto*”, ts. jätetäänkö kantasolujen ja blastisolujen lähde (muu kuin non-host) mainitsematta. Myyntiluvan haltija vastasi lääkevalmistekomitean huolenaiheisiin, ja komitea katsoo, että kliininen kokemus tukee ehdotettuja lisäyksiä käyttöaiheeseen. Sanamuotoa muutettiin vastaavasti.

- Sandimum ja muut kauppanimet, 50 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Lääkevalmistekomitea totesi, että tämän Sandimmun-valmisteen ja muiden kauppanimien myyntiluvat on myönnetty ainoastaan edellä mainittuihin siirtoja koskeviin käyttöaiheisiin (eli kiinteiden elinten siirto ja luuytimensiirto). Tämä vahvistettiin tämän 30 artiklan mukaisen menettelyn puitteissa.

Muut käyttöaiheet kuin siirrot

- *Endogeeninen uveiitti*

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto käyttöaiheisiin ”uveiitti” ja ”Behçetin tautiin liittyvä uveiitti” on hyväksytty 14:ssä EU:n jäsenvaltiossa.

Tärkeimmiltä markkinoilta, kuten Ranskasta, Yhdysvalloista ja Yhdistyneestä kuningaskunnasta, peräisin olevat aineistot, joihin sisältyvät myös yhteensä 15 maailmanlaajuisen tutkimuksen tulokset, on arvioitu. Arvioinnin perusteena käytettiin Sandimmun-aineistoa, koska uuden siklosporiinivalmisteen (Sandimmun Neoralin) hyväksyntää tukeva aineisto perustui farmakokineettiseen arviointiin, jossa osoitettiin näiden kahden siklosporiini-lääkemuodon (öljypohjainen valmiste vs. mikroemulgoitu valmiste) välinen samanarvoisuus. Myös Euroopan unionissa voimassa olevan myyntiluvan uusimisten yhteydessä esitetyt tutkimukset seuloitiin ja arvioitiin.

Kun öljypohjaisen siklosporiinivalmisteen, Sandimmunin, myyntilupahakemus toimitettiin vuonna 1987, saatavilla oli kattava yhteenveto endogeenista uveiittia koskevista tiedoista (Nussenblatt 1987). Siklosporiinin tehoa vakavan näkökykyä uhkaavan intermediaarisen ja posteriorisen uveitin hoidossa arvioitiin kahdentyyppisissä tutkimuksissa, avoimissa sekä kontrolloiduissa ja sokkoutetuissa. Lääkevalmistekomitea totesi, että kaikkien raporttien mukaan suurimmalle osalle potilaista siklosporiinihoidosta oli hyötyä. Vaikka joillekin potilaille kehittyi haittavaikutuksia, pääasiassa munuaismyrkyllisyyttä, verenpaineen kohoamista ja metabolisia häiriöitä, lääkevalmistekomitea totesi, että nämä haittavaikutukset tunnetaan hyvin ja niitä voidaan hoitaa annoksesta riippuvalla tavalla. Toimitettujen tietojen ja muiden julkaistujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että siklosporiinin hyöty-riskisuhde endogeenisen refraktorisen uveitin sekä Behçetin tautiin liittyvän uveitin hoidossa on suotuisa.

Lääkevalmistekomitealle heräsi kysymyksiä myös Behçetin taudin neurologisten oireiden pahenemisen riskistä siklosporiinin vuoksi. Kirjallisuuden ja tukevien tietojen perusteella myyntiluvan haltija katsoo, että esitetyt tiedot tukevat valmisteen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta tässä käyttöaiheessa, ja suosittelee siklosporiinin käyttämistä sekä muun kuin tulehduksellisen uveitin että Behçetin taudin silmäoireiden systeemisenä hoitona potilailla, joilla ei ole neurologisia oireita. Sanamuotoa muutettiin vastaavasti.

- *Nefroottinen oireyhtymä*

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto nefroottinen oireyhtymä -käyttöaiheeseen on hyväksytty 16:ssä EU:n jäsenvaltiossa.

Sandimmunin (öljypohjaisen siklosporiinivalmisteen) teho on osoitettu neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa ja viidessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa. Näiden yhdeksän kliinisen tutkimuksen kliiniset tulokset analysoitiin yhdistämällä kaikkien tutkimusten (kontrolloitujen ja kontrolloimattomien) tiedot. Näiden yhdeksän toteutuneen tutkimuksen lisäksi kaksi kaksoissokkoutettua lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta ja yksi monikeskustutkimus, jossa siklosporiinia verrattiin syklofosfamidiin steroidille vastustuskykyisillä potilailla, oli lopetettava ennenaikaisesti, koska sopivia potilaita, jotka suostuivat ottamaan lumelääkettä tai sytostaattista ainetta, ei ollut.

Lisäksi toimitettiin pediatria potilaita koskevia tietoja kontrolloiduista ja kontrolloimattomista tutkimuksista. Tietojen toimittamishetkellä lapsina pidettiin potilaita, jotka olivat enintään 17-vuotiaita.

Edellä mainittujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että Sandimmunin (öljypohjaisen siklosporiinivalmisteen) teho on osoitettu neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa ja viidessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa sekä pediatria potilailla tehdyissä tutkimuksissa. Lisäksi

viimeaikaisissa tutkimuksissa Sandimmunista on vahvistettu olevan hyötyä lasten ja aikuisten nefroottisen oireyhtymän eri muotojen hoidossa.

Lääkevalmistekomitea oli kuitenkin huolissaan siitä, että nykyinen käyttöaihe oli liian laaja, sillä siklosporiinin käyttö sekundaarisen glomerulonefriitin hoidossa on kiistanalaista. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa perustelemaan suotuisan hyöty-riskisuhteen kaikissa munuaissairauksissa seuraavia lukuun ottamatta: primaari glomerulonefriitti, johon liittyy vähäinen poikkeavuus, primaari pesäkkeittäinen segmentaalinen glomeruloskleroosi tai primaari membranoosi glomerulonefriitti. Lääkevalmistekomitea katsoo, että käyttöaihe on rajattava primaari glomerulonefriitti -tapauksiin edellä täsmennetyn mukaisesti. Myyntiluvan haltija yhtyi lääkevalmistekomitean näkemykseen, ja sanamuotoa muutettiin vastaavasti.

- *Nivelreuma*

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto nivelreuma-käyttöaiheeseen on hyväksytty 13:ssa EU:n jäsenvaltiossa.

Myyntiluvan haltijan esittämät perustelut ehdotettuun käyttöaiheeseen pohjautuivat seuraaviin tietoihin: ensimmäisessä pilottitutkimuksessa, jossa tarkasteltiin aktiivista nivelreumaa, käytettiin annosta 10 mg/kg/päivä, joka on puolet tuolloin kiinteiden elinten siirroissa käytetystä annoksesta. Lupaavalta vaikuttavan hyödyn vastapainoksi ilmeni kuitenkin munuaisten vajaatoimintaa ja kohonnutta verenpainetta. Tutkimuksissa, joissa käytettiin pienempiä annoksia, hyöty-riskisuhde osoittautui vastaavasti paremmaksi. Eurooppalaisissa kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa käytetty annos oli 5 mg/kg/päivä, jota voitiin titrata pienemmäksi suurimman siedetyn annoksen löytämiseksi. Kriittisen rajan ylittänyt munuaisten vajaatoiminta (joka määritettiin 30–50 prosenttia suuremmaksi kreatiniiniarvoksi lähtötilanteeseen nähden) oli pienempi ongelma, kun aloitusannos oli 2,5 mg/kg/päivä. Verrokkiryhmissä käytettiin joko lumelääkettä, atsatiopriinia tai D-penisillamiinia. Näiden tietojen sekä siklosporiinista muissa kuin siirtoihin liittyvissä sairauksissa kertyneen kokemuksen perusteella Yhdysvalloissa ja Kanadassa voitiin suunnitella neljä keskeistä lumelääkekontrolloitua kaksoissokkoutettua Sandimmun-tutkimusta, joissa tarkasteltiin vaikeaa nivelreumaa.

Myyntiluvan haltija esitteli kliinistä tehoa koskevat tulokset sekä yhdysvaltalaisista että kanadalaisista tutkimuksista ja myös eurooppalaisista tutkimuksista.

Nivelreuma on hyväksytty käyttöaihe kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Siklosporiinia on tutkittu laajalti useissa kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla, joille tavanomainen hoito on tehoton tai epätarkoituksenmukainen, sekä monissa julkaistuissa tutkimuksissa, joissa raportoidaan siklosporiinin käytöstä tässä käyttöaiheessa. Lääkevalmistekomitea katsoo, että saatavilla olevat tiedot vahvistavat siklosporiinin käytön seuraavassa käyttöaiheessa: *”Vaikean aktiivisen nivelreuman hoito”*.

- *Psoriaasi*

Psoriaasi on hyväksytty käyttöaihe kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Psoriaasia koskevien kattavien kliinisten tietojen yhteenvedon ja myyntiluvan haltijan toimittamien viitteiden perusteella lääkevalmistekomitea pitää myyntiluvan haltijan esittämää argumentaatiota hyväksyttävänä ja katsoo, että myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto on asianmukainen.

- *Atooppinen ihottuma*

Myyntiluvan haltija ehdotti tähän käyttöaiheeseen seuraavaa sanamuotoa: *”Sandimmun on tarkoitettu vaikeaa atooppista ihottumaa sairastaville potilaille, kun he tarvitsevat systeemistä hoitoa.”* Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto atooppinen ihottuma -käyttöaiheeseen on hyväksytty 15:ssä EU:n jäsenvaltiossa.

Siklosporiinia on tutkittu useissa atooppista ihottumaa käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joskin nykyisiin vaatimuksiin nähden tutkimuksia pidetään pieninä. Täsmälleen ehdotuksen mukainen käyttöaihe

on jo voimassa 15:ssä EU:n jäsenvaltiossa, ja niissä valtioissa, joissa se ei ole voimassa, poikkeukset eivät ole suuria. Atooppista ihottumaa koskevien kliinisten tietojen yhteenvedon ja myyntiluvan haltijan toimittamien viitteiden perusteella lääkevalmistekomitea pitää myyntiluvan haltijan esittämää argumentaatiota asianmukaisena ja hyväksyy edellä esitetyn sanamuodon.

- *Aplastinen anemia*

Aplastinen anemia -käyttöaihe on hyväksytty ainoastaan Ranskassa. Kuten menettelyä edeltäneen, 27. heinäkuuta 2011 pidetyn kokouksen pöytäkirjaan on kirjattu tuotetietojen yhtenäistämisen toimintatavasta, virasto hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen käyttää sitä valmisteyhteenvedon sanamuotoa, joka on yhteinen useimmissa jäsenvaltioissa, sekä pitää Sandimmunin ja Sandimmun Neoralin perustietolomakkeita perusteltuina aiempien tutkimusten ja kirjallisuusviitteiden arvioinnin perusteella.

Tämän mukaisesti myyntiluvan haltija ei sisällyttänyt aplastinen anemia -käyttöaihetta Sandimmunin ja Sandimmun Neoralin yhtenäistettyihin tietoihin, koska tämä käyttöaihe on hyväksytty vain yhdessä 27 jäsenvaltiosta, eikä sitä ole lueteltu Sandimmunin ja Sandimmun Neoralin perustietolomakkeissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän ehdotuksen.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Tämä kohta sisältää yleisiä osia sekä erilliset alakohdat jokaista käyttöaihetta varten. Seuraavassa arvioidaan kohtaa 4.2 kokonaisuudessaan alakohalta alakohdalla.

Annostus:

Myyntiluvan haltija ehdotti annostukseen seuraavaa sanamuotoa: *”Suun kautta annostelua koskevat annosvälit on tarkoitettu vain ohjeellisiksi. Sandimmunin päivittäiset annokset on annettava aina kahteen annokseen jaettuina.”* Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan muotoilun *”Suun kautta annostelua koskevat annosvälit on tarkoitettu vain ohjeellisiksi”*. Sen sijaan muotoilun *”Sandimmunin päivittäiset annokset on annettava aina kahteen annokseen jaettuina”* lääkevalmistekomitea hyväksyi vain osittain, sillä komitea katsoi, että sana *”aina”* on poistettava (joissakin tapauksissa päivittäinen annos on jaettava kolmeen annokseen).

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa täsmentämään valmisteyhteenvedossa, onko Sandimmun / Sandimmun Neoral annettava ruoan kanssa vai ilman sitä vai voidaanko se antaa riippumatta samanaikaisesta aterioinnista. Koska siklosporiinin terapeuttinen leveys on kapea, lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa arvioimaan siklosporiinin saantia yksilöllisen vaihtelun vähentämiseksi. Myyntiluvan haltija myönsi, että ruoka vaikuttaa siklosporiinin imeytymiseen sekä Sandimmun-valmisteessa että – vähemmässä määrin – myös Sandimmun Neoral -valmisteessa. Myyntiluvan haltija totesi vastauksessaan, että absoluuttisia muutoksia voidaan pitää pieninä, mutta kun otetaan huomioon siklosporiinin kapea terapeuttinen leveys, vakioitu saanti suhteessa ruoan nauttimiseen olisi suositeltavaa yksilöllisen vaihtelun vähentämiseksi. Näin ollen myyntiluvan haltija päätti tarkistaa sanamuodon, ja se suositelti, että Sandimmun on annettava johdonmukaisesti siten, että se otetaan samaan aikaan päivästä ja samalla tavalla aterioihin nähden seuraavasti: *”Sandimmunin/Sandimmun Neoralin päivittäiset annokset on annettava aina kahteen annokseen jaettuna tasaisesti päivän mittaan, ja ne on otettava samaan aikaan päivästä, esimerkiksi aamulla ja illalla. Suositellaan, että Sandimmun annetaan johdonmukaisesti samaan aikaan päivästä ja samalla tavalla aterioihin nähden.”*

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän sanamuodon.

Koska siklosporiini on potentti vaikuttava aine, johon kohdistuu vakavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, lääkevalmistekomitea katsoi, että annostuskohdassa on ilmoitettava selvästi, että Sandimmun / Sandimmun Neoral on valmiste, jonka käsittelystä vastaavat erikoislääkärit, joiden erikoisalaan kukin käyttöaihe kuuluu. Yleinen sanamuoto hyväksyttiin ja lisättiin kohtaan 4.2.

Annostuksen yleinen valvonta

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tuotetiedoista puuttui yleinen maininta siitä, miksi annostuksen valvonta on tärkeää. Tämän tyyppiset tiedot ovat yhdenmukaisia useiden jäsenvaltioiden valmisteyhteenvetojen kanssa.

Lääkevalmistekomitea oli huolissaan siitä, että myyntiluvan haltija ehdotti erilaisia keinoja siihen, miten siirtopotilaita ja muita kuin siirtopotilaita valvotaan, mutta jätti veriarvojen mittaukset huomiotta muissa kuin siirtoihin liittyvissä käyttöaiheissa. Vastauksena lääkevalmistekomitean kehotukseen myyntiluvan haltija muokkasi tietoja lisäämällä painokkaan kehotuksen seurata veriarvoja muissa kuin siirtoihin liittyvissä käyttöaiheissa ja korostamalla vielä käytännön toimintaohjeita siirtoihin liittyvien käyttöaiheiden osalta. Lääkevalmistekomitea piti tällaista toimintatapaa hyväksyttävänä, ja kohtien 4.2 ja 4.4. lopulliset sanamuodot hyväksyttiin vastaavasti.

Siirtoihin liittyvät käyttöaiheet:

Myyntiluvan haltija ehdotti kahta erilaista sanamuotoa kumpaankin siirtoja koskevaan kappaleeseen:

- *Kiinteiden elinten siirto*

EU:n jäsenvaltioissa yleisimmin hyväksytyn sanamuodon ja yrityksen perustietolomakkeen uusimman version (päiväty 13. helmikuuta 2012) perusteella myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoa, joka on jo hyväksytty 13:ssa EU:n jäsenvaltiossa.

Alkuperäisissä Sandimmun-tutkimuksissa käytettiin alustavia annoksia välillä 14–18 mg/kg/päivä, ja ne pienennettiin ylläpitoannoksiksi välille 6–10 mg/kg/päivä. Lääkkeen antaminen aloitettiin 2–20 tuntia ennen leikkausta. Sen perusteella, että Sandimmun Neoralilla saavutettiin suuremmat C_{max} - ja AUC-arvot kuin Sandimmunilla, Sandimmun Neoralin lopulliset yksilöllistetyt annokset olivat keskimäärin pienemmät kuin Sandimmunin. Tämä tukee sitä, että ehdotetussa valmisteyhteenvedossa Sandimmun Neoralille ehdotetaan pienempiä annoksia. Koska alkuperäisen Sandimmun-aineiston tutkimukset ovat kuitenkin vanhoja ja koska näihin tietoihin perustuva annostus on vanhentunut verrattuna nykyään siirroissa käytettäviin annostuksiin, lääkevalmistekomitea katsoi, että annostus on määritettävä myös veren siklosporiinipitoisuuksia seuraamalla. Myyntiluvan haltija yhtyi lääkevalmistekomitean näkemykseen ja tarkisti annostuksen sanamuotoa kiinteiden elinten siirto -käyttöaiheessa vastaavasti.

- *Luuytimensiirto*

Myyntiluvan haltija toimitti kattavia tietoja, mukaan luettuina annostukset, joita käytettiin Sandimmunin ja Sandimmun Neoralin hyväksymissä luuytimensiirto-käyttöaihetta tukevissa tutkimuksissa. Tietojen arvioinnin jälkeen lääkevalmistekomitea katsoi voivansa hyväksyä ehdotetun annostuksen luuytimensiirto-käyttöaiheessa 16:ssa EU:n jäsenvaltiossa hyväksytyn mukaisesti.

Muut käyttöaiheet kuin siirrot:

Myyntiluvan haltija ehdotti, että muita käyttöaiheita kuin siirtoja koskevaan kappaleeseen lisätään uusi yleinen muotoilu yleisiksi suosituksiksi. Myös lääkevalmistekomitea katsoi, että oli oleellista lisätä yleistä tietoa, jota voidaan soveltaa kaikkiin näihin käyttöaiheisiin. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että tätä kappaletta on täydennettävä suosituksilla muista kokeista, jotka on tehtävä, kuten maksan toimintakokeet, bilirubiini, seerumin elektrolyytit ja verenpaineen mittaaminen, ja että seerumin kreatiniiniarvon sijasta on suositeltavaa käyttää glomerulusten suodattumisnopeutta, joka voidaan määrittää luotettavalla ja toistettavalla menetelmällä. Munuaisten toiminnan seurannan tehostamisen lisäksi lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että veren siklosporiinipitoisuuden seuranta säännöllisin väliajoin on myös oleellista näissä käyttöaiheissa. Myyntiluvan haltija ehdotti, että näihin suosituksiin lisätään lääkevalmistekomitean kehotuksen mukainen muotoilu.

Lopuksi myyntiluvan haltija suositteli, että muissa kuin siirtoihin liittyvissä käyttöaiheissa lääke otetaan suun kautta, koska tietoja laskimonsisäisestä käytöstä ja siihen liittyvien anafylaktisten reaktioiden mahdollisesta riskistä ei ole. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän. Jos siklosporiinin ottaminen suun

kautta on kuitenkin pidemmän aikaa mahdollista, on harkittava siklosporiinin käyttöä laskimonsisäisesti edellyttäen, että potilaalle annetaan asianmukainen laskimonsisäinen annos varovaisuutta noudattaen. Myyntiluvan haltija ehdotti tähän liittyvää sanamuotoa, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Tämän muita kuin siirtoihin liittyviä käyttöaiheita koskevan johdantokappaleen lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti annostusta kuhunkin käyttöaiheeseen (ts. endogeeninen uveiitti, nefroottinen oireyhtymä, nivelreuma, psoriaasi ja atooppinen ihottuma). Myyntiluvan haltijan ehdotuksen sekä kysymysluetteloon ja selvitettävien asioiden luetteloon toimitettujen vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyin sanamuodon kohtaan 4.2 muita kuin siirtoihin liittyviä käyttöaiheita varten.

Lääkityksen vaihto Sandimmunista Sandimmun Neoraliiin

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoja suosituksiin, jotka liittyvät Sandimmunin vaihtamiseen Sandimmun Neoraliiin yhdeksässä maassa hyväksytyin sanamuodon mukaisesti. Koska tällaista tekstiä ei ole lisätty kaikkien maiden kansallisiin tietoihin ja koska joissakin maissa on saatavana vain Sandimmun Neoralia, myyntiluvan haltija suosittelee, että ehdotettua tekstiä lyhennetään. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän toimintatavan, ja kyseinen tarkistettu sanamuoto hyväksyttiin.

Suun kautta otettavien siklosporiinivalmisteiden välinen vaihto

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto on jo hyväksytty 24 maassa, ja muiden maiden tiedot ovat hyvin samankaltaiset. Myyntiluvan haltija katsoi, että ehdotetuissa yhtenäistetyissä tiedoissa olevat tiedot antavat oleellista tietoa lääkettä määräävälle lääkärille, jotta potilaan hoito voidaan optimoida.

Lääkevalmistekomitean huolenaiheiden vuoksi myyntiluvan haltija tarkisti ja lyhensi alun perin ehdottamaansa tekstiä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi näin syntyneen lopullisen sanamuodon.

Erityispotilasryhmät

Muut kuin siirtoihin liittyvät käyttöaiheet -kohdan osalta myyntiluvan haltija ehdotti annostusta kutakin erityispotilasryhmää varten (ts. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, pediatriiset potilaat ja iäkkäät). Myyntiluvan haltijan ehdotuksen sekä kysymysluetteloon ja selvitettävien asioiden luetteloon toimitettujen vastausten arvioinnin ja komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyin sanamuodon kohtaan 4.2 erityispotilasryhmiä varten.

Antotapa

Myyntiluvan haltija ehdotti suun kautta -antotapaan liittyvää sanamuotoa, joka on hyväksytty 12:ssa EU:n jäsenvaltiossa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun muotoilun.

Kohdat 4.3–4.9 – ”Vasta-aiheet” – ”Yliannostus”

Jotta yhtenäistettyä valmisteyhteenvetoa koskeva ehdotus oli mahdollista yhtenäistää myös turvallisuuteen liittyvien kohtien osalta (kohdat 4.3–4.9), myyntiluvan haltija päätti käyttää perusteena myyntiluvan haltijan viimeisintä päivitettyä Sandimmun Neoralia koskevaa perustietolomaketta, joka oli päivätty 13. helmikuuta 2012 (mikä oli perusteltua toimitettujen aikaisempien tutkimusten ja määritettyjen kirjallisuusviitteiden arvioinnin pohjalta) sekä lopullista keskeistä turvallisuusprofiilia, joka laadittiin viimeisimmän määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteistyömenettelyssä (PSUR 13, EE/H/PSUR/0007/001).

Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteistyömenettelyn tulosten täytäntöönpanoa koskevien EU-ohjeiden mukaisesti 29 EU:n jäsenvaltiota on toimittanut neljän kuukauden kuluessa keskeisen turvallisuusprofiilin julkaisemisesta muutoshakemuksen hyväksytyin turvallisuusprofiilin toteuttamiseksi. Koska tuotetietojen yhtenäistämisestä sovittiin EU:ssa helmikuussa 2011 PSUR 13 -yhteistyömenettelyn kautta, myyntiluvan haltija päätti käyttää hyväksyttyä keskeistä turvallisuusprofiilia kokonaisuudessaan (ts. ilman muita muutoksia). Marraskuussa 2011 aloitettiin yhtiön tietojen (sekä Sandimmunin että Sandimmun Neoralin perustietolomakkeet) täydellinen tarkistus. Tämän täydellisen tarkistuksen perusteella molemmat

perustietolomakkeet saatiin viimeistelyä, ja ne julkaistiin 13. helmikuuta 2012. Tässä yhteydessä myyntiluvan haltija toteutti helmikuussa 2011 hyväksytyjen keskeisten turvallisuusprofiilien sisältämien tietojen ja hiljattain julkaistujen perustietolomakkeiden turvallisuuskohtien perusteellisen vertailun. Jotta voidaan varmistaa, että päivitettyjen perustietolomakkeiden keskeiset turvallisuustiedot vastaavat hyväksytyjen keskeisten turvallisuusprofiilien tietoja, myyntiluvan haltija ehdotti, että hyväksyttyyn keskeiseen turvallisuusprofiiliin – eli EU:n valmisteyhteenvedon turvallisuutta koskeviin kohtiin – lisätään perustietolomakkeisiin hiljattain lisätyt turvallisuustiedot. Toisin sanoen myyntiluvan haltijan ehdotus valmisteyhteenvedon turvallisuuskohdan yhtenäistetyksi tiedoksi perustui hyväksyttyyn keskeiseen turvallisuusprofiiliin, johon lisätään joitakin myyntiluvan haltijan tietojen (perustietolomakkeiden) täydellisen tarkistuksen perusteella hiljattain lisättyjä tietoja.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan soveltaman toimintatavan.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Kuten edellä on esitetty, myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa sanamuotoa edellä mainittuun kappaleeseen perustietolomakkeessa ja keskeisessä turvallisuusprofiilissa käytettyjen sanamuotojen perusteella.

Siklosporiini on vasta-aiheinen joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) osalta, koska siklosporiini on mahdollinen CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjä. Myyntiluvan haltija pohti, onko statiinit tarpeen määrittää siklosporiiniin nähden vasta-aiheiksi ja onko muita lääkevalmisteita/rohdosvalmisteita tarpeen määrittää vasta-aiheiksi.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että *Hypericum perforatum* (mäkikuisma) -valmisteiden käyttö lievän masennuksen hoidossa ei lievennä mahdollista akuutin elinhylynnän riskiä, joka on mäkikuismen indusoima. Tämän vuoksi komitea kehotti, että mäkikuisma määritetään vasta-aiheiseksi. HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) osalta lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä siitä, ettei ehdoton vasta-aiheisuus ole välttämättä tarpeen, mutta kohdassa 4.4 olevia tietoja on tämän osalta vahvistettava. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että CYP3A4:n ja/tai P-gp:n substraatteja (esimerkiksi dabigatraanieteksiläattia, bosentaania, aliskireenia), joiden kohonneisiin plasmapitoisuuksiin liittyy vakavia turvallisuutta koskevia huolenaiheita, ei tule antaa yhdessä siklosporiinin kanssa. Myyntiluvan haltija hyväksyi edellä mainitun vasta-aiheen lisäämisen. Sanamuotoa muutettiin vastaavasti.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Niiden kappaleiden osalta, joiden otsikot ovat *Lääketieteellinen seuranta, Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet, Geriatria, Hyperkalemia, Hypomagnesemia, Hyperurikemia ja Erikoisapaineet*, myyntiluvan haltija ehdotti keskeisessä turvallisuusprofiilissa olevaa muotoilua valmisteyhteenvedon yhtenäistetyksi tekstiksi. CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman sanamuodon.

Alakohtiin infektiot, munuaistoksisuus ja maksatoksisuus, siirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksien seuranta, verenpaine, veren kohonneet lipidiarvot, eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet ja yhteisvaikutukset myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoja, joita käsiteltiin ja tarkistettiin laajalti lääkevalmistekomitean kehotusten perusteella.

Lääkevalmistekomitea ja myyntiluvan haltija keskustelivat ja sopivat myös kohdan 4.2 kunkin alakohdan sanamuodoista erilaisia muita kuin siirtoihin liittyviä käyttöaiheita varten.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoja alakohtiin *Yhteisvaikutukset ruoan kanssa, Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa, Siklosporiinipitoisuutta pienentävät lääkkeet, Siklosporiinipitoisuutta suurentavat lääkkeet, Muut oleelliset yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa, Suositukset, Pediatriset potilaat ja Muut oleelliset yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa*.

Myyntiluvan haltija ehdotti keskeisen turvallisuusprofiilin mukaista sanamuotoa valmisteyhteenvedon yhtenäistetyksi tekstiksi kaikkiin muihin kohtiin paitsi lisätekstiin, joka koskee yhteisvaikutuksia bosentaanin/ambrisentaanin ja antrasykliiniantibioottien kanssa.

Lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt myyntiluvan haltijan tähän kohtaan ehdottamaa sanamuotoa. Komitea toimitti myyntiluvan haltijalle yksityiskohtaisen ja rakenteeltaan selkeämmän ehdotuksen ja esitti, että tekstiä muutetaan vastaavasti. Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan yksityiskohtaisempaa tietoa, josta voisi olla apua annoksen muuttamisessa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että muut lisäykset luetteloon lääkkeistä, joilla on yhteisvaikutuksia, ovat hyödyllisiä päivitetyn tutkimuksen perusteella. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin myös päivittämään tähän kohtaan lisätietoa siitä, että siklosporiini estää mahdollisesti myös muita kuljettajaproteiineja kuin P-gp:tä. Myyntiluvan haltija toimitti pyydetyt tiedot ja selvitykset. Näin ollen yhtenäistetty sanamuoto voitiin hyväksyä.

Kohta 4.6: Raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoa, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi lukuun ottamatta yhtä pientä huomautusta, jonka myyntiluvan haltija otti myöhemmin huomioon. Sanamuotoa muutettiin vastaavasti.

Kohta 4.7: Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myyntiluvan haltija ehdotti, että valmisteyhteenvetoteksti yhtenäistetään hyväksytyn keskeisen turvallisuusprofiilin mukaisesti. CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman sanamuodon.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoja alakohtiin *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*, *Annokset/haittavaikutukset*, *Infektiot ja kasvaimet*, *Muut markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset*.

Myyntiluvan haltija ehdotti, että alakohtaan *Turvallisuusprofiilin yhteenveto* lisätään tiivistelmä keskeisistä haittavaikutuksista, joita ilmoitettiin eniten kliinisissä tutkimuksissa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman lisäyksen.

Alakohtien *Annokset/haittavaikutukset*, *Infektiot ja kasvaimet* sekä *Muut markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset* osalta myyntiluvan haltija ehdotti, että valmisteyhteenvedon yhtenäistetty teksti laaditaan hyväksytyn keskeisen turvallisuusprofiilin perusteella. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän toimintatavan ja siihen liittyvät sanamuodot myyntiluvan haltijan ehdotuksen mukaisesti.

Alakohdan *Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista* sanamuodon osalta myyntiluvan haltija tarkisti haittavaikutustaulukon kokonaan ja muutti monia haittavaikutusten yleisyyslukuja. Useimmissa tapauksissa tämä perustui siihen, että monet haittavaikutukset olivat peräisin markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista, ja yleisyyden arviointiin tarvittava nimittäjä puuttui. Arvioidessaan myyntiluvan haltijan ehdotusta valmisteyhteenvetoja koskevien ohjeiden kannalta lääkevalmistekomitea katsoi, että luokkaa ”*tuntematon*” tulee käyttää vain poikkeustapauksissa, ja kehotti myyntiluvan haltijaa noudattamaan keskeisen turvallisuusprofiilin mukaista luokitusta, ellei muu ole riittävän perusteltua. Lisäksi – kun otetaan huomioon haittavaikutusten yleisyydet kliinisissä tutkimuksissa – lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa ilmoittamaan syyt erilaisten yleisyydsuokkien käyttämiseen verrattuna niihin, joiden yleisyys on laskettu. Tämän vuoksi komitea teki joitakin haittavaikutuksia (esimerkiksi *hyperglykemia*, *päänsärky*, *migreeni*, *vatsavaivat* ja *ikenen hyperplasia*) koskevia ehdotuksia. Myyntiluvan haltija hyväksyi ehdotuksen muuttaa haittavaikutuksia lääkevalmistekomitean täsmennysten mukaisesti.

Myös muita muutoksia tehtiin, mukaan luettuina useat ehdotetut kohdat, joissa haittavaikutuksen yleisyyttä ehdotettiin muutettavan harvinaisemmaksi. Lääkevalmistekomitea pyysi perusteluja, jotka myyntiluvan haltija toimitti. Lisäksi myyntiluvan haltija selvitti lääkevalmistekomitean pyynnöstä, miksei haittavaikutustaulukossa ollut sidekalvotulehdusta, masennusta ja kuulonmenetystä.

Myyntiluvan haltija teki tarkistettua sanamuotoa koskevan ehdotuksen, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Lopuksi myyntiluvan haltija ehdotti, että tähän kohtaan tehdään kaksi lisäystä eli laaditaan kaksi uutta alakohtaa, joiden otsikot ovat *Akuutti ja krooninen munuaistoksisuus* ja *Pediatriset potilaat*. Nämä kappaleet eivät sisällyneet keskeiseen turvallisuusprofiiliin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetun tekstin lisääminen on oleellista, ja hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottamat sanamuodot.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Myyntiluvan ehdottama sanamuoto oli linjassa sen yleisen strategian kanssa, että ehdotetaan yhtenäistettyä sanamuotoa, joka perustuu Euroopan unionissa yleisimmin hyväksyttyihin tietoihin. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan soveltaman toimintatavan. Komitea kuitenkin toteaa, että otsikon *Pediatriset potilaat* alle on lisättävä tiedot valmisteiden käytöstä nefroottista oireyhtymää sairastavilla lapsilla. Myyntiluvan haltija otti tämän seikan huomioon, ja sanamuoto voitiin hyväksyä.

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan selkeät perustelut sille, miksi farmakodynamiikka-kohdat olivat hieman erilaiset Sandimmunin (sekä suun kautta otettava että injektoitava valmiste) ja Sandimmun Neoralin valmisteyhteenvedoissa. Myyntiluvan haltija halusi korjata tämän ja ehdotti sekä Sandimmunin että Sandimmun Neoralia koskevaa sanamuotoa, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoja kohtiin ”imeytyminen, jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio, erityispopulasryhmät ja pediatriset potilaat”; nämä ehdotukset perustuivat yhtenäistettyyn tekstiin, joka on jo hyväksytty 13:ssa EU:n jäsenvaltiossa. Myyntiluvan ehdottama sanamuoto oli linjassa sen yleisen strategian kanssa, että ehdotetaan yhtenäistettyä sanamuotoa, joka perustuu Euroopan unionissa yleisimmin hyväksyttyihin tietoihin. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän muutamin poikkeuksin: komitea pyysi joihinkin seikkoihin selvennyksiä, jotka myyntiluvan haltija toimitti tukevien tietojen kera.

Myyntiluvan haltija laati kokonaisen alakohdan Sandimmunin ja Sandimmun Neorealin välisestä vertailusta. Tämä oli perusteltua, koska sillä on merkitystä niissä valtioissa, joissa käytetään molempia valmisteita.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoa, joka oli hyväksytty 18–24 jäsenvaltiossa sen mukaan, montaako alakohtaa niissä oli käytetty. Vaikka ehdotettu teksti oli jo hyväksytty valtaosassa EU:n jäsenvaltioita, lääkevalmistekomitea katsoi, että tekstiin oli tehtävä joitakin rakenteellisia muutoksia. Koska siklosporiini on ei-kliiniseltä kannalta hyvin tunnettu yhdiste, lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa poistamaan kappaleen, jossa käsiteltiin kliinisiä turvallisuustietoja maligniteettien kehittymisen osalta.

Myyntiluvan haltija otti komitean esittämät seikat huomioon ja laati ehdotuksen tämän kohdan lopullisesta sanamuodosta, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Kohta 6.3: Kestoaika

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa selventämään kestoaja-käsitteeseen liittyvää epä johdonmukaisuutta, sillä komitea oli huolissaan eripituisista kestoajoista. Myyntiluvan haltija selitti, ettei kestoajoja ollut yhtenäistetty, ja ehdotti, että Sandimmunin osalta noudatetaan turvallisinta vaihtoehtoa (36 kuukauden ajanjakso) ja Sandimmun Neorealin osalta viimeistä lyhennettyä ajanjaksoa, joka on hyväksytty EU:n jäsenvaltioissa myyntiluvan muutosmenettelyn kautta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen.

Kohta 6.4: Säilytys

Myyntiluvan haltija vahvisti, että pehmeiden Sandimmun-liivatekapseleiden ja oraaliliuosten säilytysolosuhteet on jo muutettu Guideline on Declaration of Storage Conditions -ohjeissa (säilytysolosuhteiden ilmoittamista koskevat ohjeet, CPMP/QWP/609/96/Rev 2, päivätty 19. marraskuuta 2007) olevien vaatimusten mukaisiksi.

Lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti, että kohdan ”Säilytys” sanamuotoa korjataan Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteen valmisteyhteenvedossa edellä mainittujen ohjeiden mukaiseksi. Myyntiluvan haltija vahvisti, että stabiiliustutkimukset on tehty pitkäkestoisissa olosuhteissa (25 °C / suhteellinen kosteus 60 %) ja ns. kovennetuissa olosuhteissa (40 °C / suhteellinen kosteus 75 %). Näitä testausolosuhteita koskevat stabiiliustiedot ovat osoittaneet, että tulokset ovat hyväksymiskriteerien mukaiset ja että valmiste on vakaa. Näin ollen myyntiluvan haltija halusi säilyttää valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevan maininnan ”*Tämä lääkevalmiste ei edellytä lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita*” ohjeiden mukaisesti.

Myyntiluvan haltija ehdotti uutta sanamuotoa, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Suositus

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen sekä kysymysluetteloon ja selvitettävien asioiden luetteloon toimitettujen vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea sopi ja hyväksyi joukon yhtenäistettyjä tuotetietoasiakirjoja, jotka koskevat Sandimmunin ja muiden kauppanimien eri versioita.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Sandimmunin hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä tuotetietoasiakirjoja hyväksyttävänä.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- myyntiluvan haltijan (haltijoiden) ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Sandimmun ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.