

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Sandimmun un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Sandimmun ir ciklosporīna zāļu forma, kuras pamatā ir eļļa. Ciklosporīns ir spēcīgs imūnsupresants, kuru izmanto cilvēka norobežoto orgānu un kaulu smadzeņu transplantācijā, lai novērstu transplantāta atgrūšanas reakciju un slimību “transplantāts pret saimnieku” (GVHD). Ciklosporīnu izmanto arī daudzu citu tādu slimību ārstēšanā, kas zināmas vai tiek uzskatītas par autoimūnām (endogēns uveīts, nefrotiskais sindroms, reimatoīdais artrīts, psoriāze un atopiskais dermatīts).

Sandimmun Neoral (ciklosporīna mikroemulsija), salīdzinot ar *Sandimmun* (zāļu formu, kuras pamatā ir eļļa), nodrošina uzlabotu ciklosporīna ekspozīcijas devas linearitāti, pastāvīgāku absorbcijas profilu, kā arī to mazāk ietekmē vienlaicīga ēdiena uzņemšana un diennakts ritms. Kopumā šo īpašību dēļ ir mazāka ciklosporīna farmakokinētikas mainība pacienta līmenī un izteiktāka saistība starp zemāko koncentrāciju un kopējo ekspozīciju. Šo papildu priekšrocību dēļ *Sandimmun Neoral* var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Turklāt *Sandimmun Neoral* uzrāda vienveidīgāku ciklosporīna ekspozīciju dienas laikā, kā arī balstterapijas režīmā starp dienām.

Sandimmun Neoral pirmo reizi reģistrēja Vācijā 1993. gada februārī, un Eiropas Savienībā tās ir pieejamas kā 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg mīkstās želatīna kapsulas un 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai. *Sandimmun Neoral* reģistrācija pamatojās uz iedarbīguma un drošuma datiem no klīniskajiem pētījumiem, kas veikti, izmantojot zāļu formu, kuras pamatā ir eļļa (*Sandimmun*), kas pirmo reizi reģistrēta Šveicē 1982. gada decembrī. Lai pamatotu to reģistrāciju, ar *Sandimmun Neoral* veica papildu farmakokinētikas un farmakodinamikas, kā arī neklīniskos pētījumus.

Eiropas Savienībā *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* ir reģistrētas valstu procedūru ietvaros. *Sandimmun Neoral* ir pieejamas kā *Sandimmun Neoral* mīkstās želatīna kapsulas (10 mg, 25 mg, 50 mg un 100 mg) un *Sandimmun Neoral* šķīdums iekšķīgai lietošanai, 100 mg/ml. *Sandimmun* ir pieejamas kā *Sandimmun* mīkstās želatīna kapsulas (25 mg, 50 mg un 100 mg), *Sandimmun* 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai un *Sandimmun* 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Ne visas devas un zāļu formas ir reģistrētas katrā valstī. Ne visas indikācijas ir apstiprinātas katrā valstī.

2010. gada oktobrī *Sandimmun Neoral* tika iekļautas zāļu aprakstu saskaņošanai paredzēto zāļu sarakstā, ko lūdza Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMD(h)) saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu. Dalībvalstu atšķirīgo lēmumu par *Sandimmun Neoral* (un sinonīmisku nosaukumu zālēm) reģistrāciju dēļ Eiropas Komisija (EK) paziņoja EMA/CHMP sekretariātam par oficiālu pārvērtēšanu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, lai ES/EEZ reģionā novērstu atšķirības valstu reģistrētos *Sandimmun Neoral* zāļu aprakstos.

• **Klīniskie aspekti**

Lai saskaņotu zāļu aprakstu, reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja formulējumu, kas ir kopējs valstu zāļu aprakstiem lielākajā daļā dalībvalstu, un *Sandimmun Neoral* reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatdatus (datētus ar 2012. gada 13. februāri), kā arī iesniegtos senākos pētījumus un literatūras atsaucis. Izmantoja arī saskaņoto pamata drošuma informāciju no pēdējās 13. Periodiski atjaunināmā ziņojuma par zāļu drošumu (PSUR) darba dalīšanas procedūras (EE/H/PSUR/0007/001) un publisko novērtējuma ziņojumu (AR) no pediatrikās, saskaņā ar 45. pantu veiktās procedūras (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Zāļu aprakstā ir konstatētas šādas neatbilstības:

4.1. apakšpunkts – “Terapeitiskās indikācijas”

Transplantācijas indikācijas

- *Norobežoto orgānu transplantācija*

Saskaņā ar vispārējo iepriekš minēto stratēģiju reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja indikācijas formulējumu, kas jau ir ierosināts un apstiprināts 21 Eiropas Savienības dalībvalstī.

CHMP apšaubīja reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatojumu indikācijā uzskaitīt noteiktu orgānu transplantācijas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita *CHMP*, ka 4.1. apakšpunktā nav jāmin noteiktu orgānu transplantācijas, izņemot gadījumus, kad šo zāļu lietošana nav piemērota. Formulējums tika atbilstoši pārskatīts.

Galvenās *CHMP* bažas par atgrūšanas reakcijas ārstēšanu bija saistītas ar takrolīma nomaiņu, humorālo atgrūšanas reakciju ārstēšanu ar ciklosporīnu un hronisku allotransplantāta bojājuma gadījumu, jo tā ir uzskatāma par hronisku atgrūšanas reakciju. *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku apkopot visus pieejamos datus par cita imūnsupresīva preparāta, ne tikai takrolīma, nomaiņu uz ciklosporīnu atgrūšanas reakcijas gadījumā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks kļiedēja šīs bažas; pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašniekam, ka atgrūšanas reakcijas gadījumā ierastā prakse ir citu zāļu izvēle. Visbeidzot tika apspriesta arī jēdziena “celulāra” atgrūšanas reakcija ieviešana, jo humorālo atgrūšanas reakciju diagnoze ir pretrunīga. *CHMP* uzskata, ka *Sandimmun* ieviešana atgrūšanas reakcijas ārstēšanā vispieņemamākā ir celulārās, nevis humorālās atgrūšanas reakcijas gadījumā, pamatojoties uz kalcineirīna inhibitoru (*CNI*) darbības mehānismu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrīt *CHMP* viedoklim. Ieteiktais formulējums tika pārskatīts un atbilstoši pieņemts.

- *Kaulu smadzeņu transplantācija (BMT)*

Visās dalībvalstīs, izņemot Norvēģiju, kaulu smadzeņu transplantācija un “transplantāts pret saimnieku” slimība ir apstiprinātas indikācijas.

Ciklosporīna iedarbīgums kaulu smadzeņu transplantāta saņēmējiem ir pierādīts astoņos pētījumos, kas veikti Eiropā un Amerikas Savienotajās Valstīs, kopumā iekļaujot 227 pacientus. “Transplantāts pret saimnieku” slimības (*GVHD*) novēršanai tika veikti septiņi klīniskie pētījumi, akūtas “transplantāts pret saimnieku” slimības ārstēšanai – viens pētījums. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka ciklosporīna iedarbīgums kaulu smadzeņu transplantācijas un “transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumos atbilstoši sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma, publicēto klīnisko pētījumu un plašās klīniskās izmantošanas datiem ir pietiekami pierādīts.

Tomēr *CHMP* apšaubīja ciklosporīna ieguvumu un riska attiecību “transplantāta atgrūšanas reakcijas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas novēršanas” gadījumā: *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegt datus, kas apstiprina pozitīvu ieguvumu un riska attiecību ciklosporīnam attiecībā uz izdevušos cilmes šūnu transplantāciju/atgrūšanas reakciju skaitu, ņemot vērā sagatavojošas ārstēšanas ieguvumus/risku (*I/R*). Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildē apstiprināja, ka šo pētījumu dati, kā arī lielā klīniskā pieredze atbalsta “transplantāta atgrūšanas reakcijas novēršanu” kā ciklosporīna indikāciju. *CHMP* piekrīt reģistrācijas apliecības īpašnieka nostājai. Turklāt *CHMP* arī pieprasīja precizēt ciklosporīna *I/R* attiecību transplantāta atgrūšanas reakcijas novēršanā pēc nemieloablatīvas cilmes šūnu transplantācijas; *CHMP* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka nostāju un konstatēja, ka ciklosporīna indikācijā nav nepieciešams precizēt, vai cilmes šūnu transplantācija ir mieloablatīva vai nemieloablatīva.

Visbeidzot *CHMP* arī lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku apspriest, vai virsrakstu “kaulu smadzeņu transplantācija” nevajadzētu nomainīt uz “allogēnu cilmes šūnu transplantācija”, proti, neatkarīgi no cilmes šūnu un blastu avota (kāda cita, nevis no saimniekorganisma). Reģistrācijas apliecības īpašnieks kļiedēja *CHMP* bažas; *CHMP* uzskata, ka klīniskā pieredze atbalsta ieteiktos papildinājumus indikācijai. Formulējums tika atbilstoši pieņemts.

- *Sandimmun* un sinonīmisku nosaukumu 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

CHMP ņēma vērā, ka *Sandimmun* un sinonīmisku nosaukumu 50 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai reģistrācijas apliecības ir piešķirtas tikai iepriekš minētajām transplantācijas indikācijām (proti, norobežoto orgānu transplantācijai un kaulu smadzeņu transplantācijai). Tas tika apstiprināts šās saskaņā ar 30. pantu veiktās procedūras ietvaros.

Ar transplantāciju nesaistītās indikācijas

- *Endogēnais uveīts*

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais indikācijas formulējums uveītam un Behčeta uveītam ir apstiprināts 14 Eiropas Savienības valstīs.

Pārskatīja *Sandimmun* sākotnējo dokumentāciju no tādām lielām tirdzniecības valstīm kā Francija, ASV un Apvienotā Karaliste. Šī dokumentācija satur klīniskos rezultātus no kopumā 15 vispasaules pētījumiem, pārskatīšana no tā galvenajām tirdzniecības valstīm, kā Francija, ASV un Apvienotā Karaliste. *Sandimmun* dokumentāciju izmantoja par pārskatīšanas procedūras pamatu, jo dokumentācija, kas atbalstīja jaunās ciklosporīna zāļu formas (*Sandimmun Neoral*) apstiprināšanu, pamatojās uz farmakokinētikas izpēti, kas parādīja šo divu ciklosporīna zāļu formu ekvivalenci (zāļu forma, kuras pamatā ir eļļa pretstatā mikroemulsificētajai zāļu formai). Atlasīja un pārskatīja arī Eiropas Savienībā zāļu pārreģistrācijas gadījumos uzrādītos pētījumus.

Ciklosporīna zāļu formas, kuras pamatā ir eļļa, *Sandimmun*, iesniegšanas laikā 1987. gadā bija pieejams visaptverošs klīnisko datu kopsavilkums par endogēno uveītu (*Nussenblatt 1987*). Lai izvērtētu ciklosporīna iedarbīgumu smaga redzi apdraudoša perifēriskā un mugurējā uveīta ārstēšanā, veica divu veidu pētījumus: atklātus un kontrolētus maskētus.

CHMP ņēma vērā, ka visos ziņojumos lielākā daļa pacientu guva labumu no ciklosporīna terapijas. Kaut arī dažiem pacientiem novēroja nevēlamās blakusparādības, jo īpaši nefrotoksicitāti, paaugstinātu asinsspiedienu un vielmaiņas traucējumus, CHMP ņēma vērā, ka šīs nevēlamās blakusparādības ir labi zināmas un var tikt ierobežotas, atbilstoši kontrolējot devu.

Ņemot vērā piedāvātos datus un citus publicētos datus, CHMP secināja, ka ieguvumu un riska attiecība grūti ārstējama endogēna uveīta terapijai ar ciklosporīnu, ieskaitot Behčeta uveītu, ir pozitīva.

CHMP arī izvirzīja jautājumus par neiroloģisko izpausmju Behčeta slimības gadījumā pasliktināšanās risku, lietojot ciklosporīnu. Pamatojoties uz literatūru un atbalstošiem datiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka uzrādītie dati liecina par pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šai indikācijai, tomēr iesaka lietot ciklosporīnu kā sistēmisko terapiju gan neinfekciozā uveīta, gan Behčeta slimības acu izpausmju ārstēšanai tikai pacientiem bez neiroloģiskajām izpausmēm. Šis formulējums tika atbilstoši pieņemts.

- *Nefrotiskais sindroms (NS)*

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais indikācijas formulējums nefrotiskajam sindromam ir apstiprināts 16 Eiropas Savienības valstīs.

Sandimmun (ciklosporīna zāļu forma, kuras pamatā ir eļļa) iedarbīgums ir pierādīts četros nejaušinātos kontrolētos un piecos nekontrolētos pētījumos. Šo deviņu klīnisko pētījumu klīniskos rezultātus analizēja, izmantojot apvienotus datus no visiem pētījumiem (kontrolētiem un nekontrolētiem). Līdztekus šiem deviņiem veiktiem pētījumiem nācās priekšlaicīgi apturēt divus dubultaklus placebo kontrolētus daudzcentru pētījumus un vienu daudzcentru pētījumu, kurā ciklosporīnu salīdzināja ar ciklofosfamīdu steroīdrezistentiem pacientiem, jo nebija piemērotu pacientu, kuri piekristu saņemt placebo vai citostātiskās zāles.

Tika iesniegti arī bērnu populācijas dati no kontrolētiem un nekontrolētiem pētījumiem. Pieteikuma iesniegšanas laikā kā “bērnus” kvalificēja pacientus maksimāli līdz 17 gadu vecumam.

Ņemot vērā iepriekš aprakstītos datus, *CHMP* uzskatīja, ka *Sandimmun* (ciklosporīna zāļu forma, kuras pamatā ir eļļa) iedarbīgums ir pierādīts četros nejaušinātos kontrolētos un piecos nekontrolētos pētījumos, kā arī ar bērnu vecuma pacientiem veiktajos pētījumos. Turklāt nesekmīgie pētījumi apstiprināja ieguvumu no *Sandimmun* dažādu nefrotiskā sindroma formu ārstēšanā bērniem un pieaugušajiem.

Tomēr *CHMP* bija bažas par faktu, ka pašreizējā indikācija ir pārāk plaša, jo šo zāļu lietošana sekundāra glomerulonefrīta ārstēšanā ir pretrunīga. Tādēļ *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku pamatot pozitīvo ieguvumu un riska attiecību visiem nefrotiskajiem stāvokļiem, izņemot primāro minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu, primāro fokālo segmentāro glomerulosklerozi vai primāro membranozo glomerulonefrītu. *CHMP* uzskata, ka indikācija ir jāierobežo līdz primārā glomerulonefrīta gadījumiem, kā noteikts iepriekš. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita *CHMP* viedoklim, un formulējums tika atbilstoši pieņemts.

- *Reimatoīdais artrīts (RA)*

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātās indikācijas formulējums reimatoīdajam artrītam ir apstiprināts 13 Eiropas Savienības valstīs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka paskaidrojums ierosinātajai indikācijai tika pamatots ar šādiem datiem: sākotnējā ievadpētījumā aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai izmantoja devu 10 mg/kg/dienā, kas bija puse devas, ko tobrīd izmantoja norobežoto orgānu transplantācijas gadījumā. Daudzsološo ieguvumu ierobežoja nieru disfunkcija un paaugstināts asinsspiediens. Turklāt pētījumi, kuros izmantoja mazākas devas, uzrādīja labāku ieguvumu un riska attiecību. Eiropā notikušajos kontrolētajos dubultaklajos pētījumos izmantoja devu 5 mg/kg/dienā, kuras gadījumā bija iespējams veikt lejupejošo titrēšanu, lai atrastu maksimāli panesamo devu. Nieru disfunkcija virs kritiskās robežas, kas ir noteikta kā kreatinīna pieaugums par 30–50 % virs sākotnējā līmeņa, bija mazāk izteikta, ja ārstēšanu sāka ar devu 2,5 mg/kg/dienā. Kontroles grupu pacienti lietoja placebo, azatioprīnu vai D-penicilamīnu. Šie dati, kā arī pieredze ciklosporīna izmantošanā citu ar transplantāciju nesaistītu slimību gadījumos palīdzēja izplānot četrus pivotālus, placebo kontrolētus dubultaklus *Sandimmun (SIM)* pētījumus smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks attiecīgi uzrādīja Amerikas Savienoto Valstu un Kanādas pētījumu, kā arī Eiropā veikto pētījumu rezultātus attiecībā uz klīnisko iedarbīgumu.

Reimatoīdais artrīts ir apstiprināta terapeitiskā indikācija visās Eiropas Savienības valstīs. Ciklosporīns ir plaši pētīts vairākos klīniskajos pētījumos tādiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuriem vispārpieņemtā terapija ir neefektīva vai nepiemērota, kā arī ir daudz publicētu pētījumu par ciklosporīna izmantošanu šai indikācijai. *CHMP* uzskata, ka pieejamie dati apstiprina ciklosporīna izmantošanu šādai indikācijai: “smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšana”.

- *Psoriāze*

Psoriāze ir apstiprināta terapeitiska indikācija visās Eiropas Savienības valstīs. Pamatojoties uz visaptverošo klīnisko datu kopsavilkumu par psoriāzi un reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajām atsaucēm, *CHMP* uzskata reģistrācijas apliecības īpašnieka pamatojumu par pieņemamu un piekrīt tā ierosinātajam formulējumam.

- *Atopiskais dermatīts*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādu indikācijas formulējumu: “*Sandimmun* ir indicēts pacientiem ar smagu atopisko dermatītu, ja ir nepieciešama sistēmiskā terapija.” Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais indikācijas formulējums atopiskajam dermatītam ir apstiprināts 15 Eiropas Savienības valstīs.

Ciklosporīna lietošana atopiskā dermatīta gadījumā ir pētīta vairākos klīniskajos pētījumos, kaut arī atbilstoši mūsdienu standartiem šie pētījumi ir uzskatāmi par maziem. 15 Eiropas Savienības valstīs tieši tāds ieteiktais formulējums ir jau pieņemts, un tajās, kurās nav, atšķirības nav uzskatāmas par lielām. Tāpēc, pamatojoties uz klīnisko datu kopsavilkumu par atopisko dermatītu un reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajām atsaucēm, CHMP uzskata tā sniegto pamatojumu par pieņemamu un piekrīt iepriekš minētajam formulējumam.

- *Aplastiskā anēmija*

Aplastiskās anēmijas indikācija ir apstiprināta tikai Francijā. Kā reģistrēts 2011. gada 27. jūlijā pirmspārskatīšanas sanāksmes protokolā, attiecībā uz pieeju marķējuma saskaņošanā, Aģentūra piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam izmantot zāļu apraksta formulējumu, kas ir kopējs lielākajai daļai dalībvalstu, kā arī *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* pamatdatiem (CDS), kas ir apstiprināti, pārskatot senākos pētījumus un literatūras atsauces.

Saskaņā ar šo vienošanos reģistrācijas apliecības īpašnieks neiekļāva aplastiskās anēmijas indikāciju saskaņotajā *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* marķējumā, jo šī indikācija ir apstiprināta tikai vienā no 27 dalībvalstīm un nav iekļauta *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* pamatdatos. CHMP apstiprina šo ierosinājumu.

4.2. apakšpunkts – “Devas un lietošanas veids”

Šajā apakšpunktā ir vispārējās daļas, kā arī atsevišķas apakšsadaļas katrai indikācijai. Turpinājumā ir pārskatītas visas 4.2. apakšpunkta apakšsadaļas.

Devas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādu devas formulējumu: “Devas lieluma robežas iekšķīgai lietošanai ir paredzētas tikai kā vadlīnijas. *Sandimmun* dienas devas vienmēr ir jāsadala divās atsevišķās devās.” CHMP ir apstiprinājusi reģistrācijas apliecības īpašnieka apgalvojumu “Devas lieluma robežas iekšķīgai lietošanai ir paredzētas tikai kā vadlīnijas.” Taču apgalvojumu “*Sandimmun* dienas devas vienmēr ir jāsadala divās atsevišķās devās” CHMP apstiprināja tikai daļēji, jo vārds “vienmēr” ir jāizņem (dažos gadījumos var būt nepieciešama devas ievadīšana trīs reizes dienā).

Turklāt CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku zāļu aprakstā precizēt, vai *Sandimmun/Sandimmun Neoral* ir jālieto ēšanas laikā vai arī zāles var lietot neatkarīgi no ēšanas. Ņemot vērā ciklosporīna šauru terapeitisko intervālu, CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku izvērtēt ciklosporīna lietošanu, lai pacientam samazinātu uzņemtas devas mainību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka ēdiens ietekmē ciklosporīna uzsūkšanos gan no *Sandimmun* zāļu formas, gan mazākā mērā no *Sandimmun Neoral* zāļu formas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildē norādīja, ka absolūtās izmaiņas ir uzskatāmas par nelielām, bet, ņemot vērā ciklosporīna šauru terapeitisko intervālu, attiecībā uz ēdienreizēm jāievēro standartizēta zāļu lietošanas prakse, lai pacientam samazinātu uzņemtas devas mainību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita šādiem formulējuma grozījumiem, iesakot, ka *Sandimmun* attiecībā uz dienas laiku un maltītēm ir jālieto pēc vienveidīgas shēmas: “*Sandimmun/Sandimmun Neoral* dienas deva ~~vienmēr~~ jālieto divās atsevišķās devās vienmērīgi sadalītās dienas laikā. ~~– kuras jālieto vienā un tai pašā dienas laikā, proti, rītā un vakarā.~~ Attiecībā uz dienas laiku un maltītēm *Sandimmun* ir jālieto pēc vienveidīgas shēmas.” CHMP apstiprināja šo formulējumu.

Visbeidzot, pamatojoties uz faktu, ka ciklosporīns ir spēcīga aktīvā viela, ar kuru saistītas nopietnas bažas par drošumu, CHMP uzskatīja, ka apakšpunktā par devām ir nepārprotami jānorāda, ka *Sandimmun/Sandimmun Neoral* ir zāles, kas ir jāparaksta attiecīgās terapeitiskās jomas speciālistam. Vispārējais formulējums tika pieņemts un atbilstoši iekļauts 4.2. apakšpunktā.

Vispārēja dozēšanas uzraudzība

CHMP uzskatīja, ka trūka vispārējas informācijas par uzraudzības būtiskumu, lai noteiktu zāļu devu. Šāda veida informācija ir saskaņā ar vairāku dalībvalstu zāļu aprakstiem.

CHMP radīja bažas fakts, ka transplantācijas un ar transplantāciju nesaistītajām grupām reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dažādas pieejas priekšlikumiem par uzraudzības veikšanu, neņemot vērā zāļu mērījumu līmeni asinīs ar transplantāciju nesaistīto indikāciju gadījumā. Atbildot uz CHMP lūgumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks pielāgoja informāciju, pievienojot brīdinošu norādi par iespēju kontrolēt zāļu līmeņa asinīs ar transplantāciju nesaistīto indikāciju gadījumā un papildus uzsverot prakses protokolu nozīmi ar transplantāciju saistītajām indikācijām. Šī pieeja CHMP bija pieņemama, un tā atbilstoši apstiprināja 4.2. un 4.4. apakšpunkta galīgo formulējumu.

Ar transplantāciju saistītās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja divus atšķirīgus formulējumus katrai rindkopai par transplantāciju.

- *Norobežotu orgānu transplantācija*

Pamatojoties uz visizplatītāko apstiprināto formulējumu Eiropas Savienības dalībvalstīs un jaunāko uzņēmuma pamatdatu (CDS) redakciju, kas datēta ar 2012. gada 13. februāri, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu, kurš jau ir apstiprināts 13 Eiropas Savienības dalībvalstīs.

Sākotnējos *Sandimmun* pētījumos izmantoja sākumdevas 14-18 mg/kg/dienā, un turpmāk šīs devas samazināja līdz balstdevai 6-10 mg/kg/dienā. Zāļu lietošanu sāka 2–20 stundas pirms operācijas. Pamatojoties uz augstākām *C_{max}* un *AUC* vērtībām, kas tika sasniegtas ar *Sandimmun Neoral*, salīdzinot ar *Sandimmun*, gala individualizētās *Sandimmun Neoral* vidējās devas bija mazākas nekā *Sandimmun*. Tādēļ šie dati atbalsta mazākas *Sandimmun Neoral* devas, kādas norādītas ierosinātajā zāļu apraksta redakcijā. Tomēr, tā kā pētījumi no sākotnējās *Sandimmun* dokumentācijas ir novecojuši un līdz ar to ir novecojušas arī uz šiem datiem pamatotās devas, salīdzinot ar atšķirīgajiem transplantācijas režīmiem, kurus izmanto mūsdienās, CHMP uzskatīja, ka deva ir jāpielāgo, kontrolējot ciklosporīna līmeni asinīs. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita CHMP viedoklim un atbilstoši mainīja devu formulējumu norobežoto orgānu transplantācijas indikācijas gadījumā.

- *Kaulu smadzeņu transplantācija*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza visaptverošu informāciju, tostarp ziņas par klīniskajos pētījumos izmantotajām devām, uz kurām tika pamatots *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* apstiprinājums kaulu smadzeņu transplantācijas indikācijas gadījumā. Pēc datu kopuma izvērtēšanas ieteiktā deva kaulu smadzeņu transplantācijas indikācijas gadījumā, kas ir apstiprināta 16 Eiropas Savienības dalībvalstīs, bija pieņemama arī CHMP.

Ar transplantāciju nesaistītās indikācijas

Vispārēju ieteikumu veidā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja jaunu vispārējo formulējumu ar transplantāciju nesaistīto indikāciju rindkopas ievadam. CHMP piekrita, ka vispārējā informācija, kas attiecas uz visām šīm indikācijām, ir pietiekami būtiska, lai to iekļautu. Tomēr CHMP uzskatīja, ka šī rindkopa ir jānoslēdz ar ieteikumiem par turpmāku pārbaužu veikšanu, piemēram, par aknu darbību, bilirubīnu, seruma elektrolītiem un asinsspiedienu un ka priekšroka ir glomerulārā filtrācijas ātruma noteikšanai ar uzticamu un atkārtojamu metodi, nevis kreatinīna līmeņa noteikšanai serumā. Turklāt CHMP uzskatīja, ka šo indikāciju gadījumā papildus stingrākai nieru darbības kontrolei būtu būtiski arī dažkārt noteikt ciklosporīna līmeni asinīs. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumā iekļaut šos ieteikumus atbilstoši CHMP lūgumam.

Ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica iekšķīgu lietošanu, jo nebija datu par zāļu intravenozu lietošanu un šāda lietošanas veida gadījumā ir iespējamās anafilaktiskas reakcijas; to atzina arī CHMP. Tomēr, ja ilgstoši ciklosporīnu nav iespējams

lietot iekšķīgi, ir jāizvērtē intravenozas ciklosporīna lietošanas nepieciešamība, nodrošinot, ka tiek ievadīta atbilstoša intravenozā deva. Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica formulējumu, kuru *CHMP* apstiprināja, lai atrisinātu šo situāciju.

Līdztekus šai ar transplantāciju nesaistīto indikāciju teksta ievada rindkopai reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pievienot informāciju par devām katrai ar transplantāciju nesaistītajai indikācijai (proti, endogēnam uveītam, nefrotiskam sindromam, reimatoīdam artrītam, psoriāzei, atopiskajam dermatītam). Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma novērtējumu, atbildēm uz jautājumiem no neatrisināto jautājumu (*LoQ*) un neatrisināto apsvērumu (*LoOI*) saraksta un atbilstoši komitejas apspriedei, *CHMP* piekrita saskaņotajam 4.2. apakšpunkta formulējumam ar transplantāciju nesaistīto indikāciju rindkopai.

Sandimmun nomaina uz *Sandimmun Neoral*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu ieteikumiem, kas saistīti ar *Sandimmun* nomainu uz *Sandimmun Neoral* atbilstoši deviņās valstīs apstiprinātajam formulējumam. Tā kā ne visas valstis ir iekļāvušas šādu tekstu to nacionālajos marķējumos un dažās valstīs ir pieejams tikai *Sandimmun Neoral*, reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saīsināt ierosināto tekstu. *CHMP* piekrita šai pieejai, un atbilstoši tika apstiprināts formulējuma labojums.

Iekšķīgi lietojamo ciklosporīna zāļu formu savstarpēja nomaina

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteiktais formulējums jau ir apstiprināts 24 valstīs, turklāt vairākās citās valstīs ir ļoti līdzīgs formulējums. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka ieteiktajā saskaņotajā marķējumā iekļautā informācija ārstam, kurš paraksta zāles, sniedza pietiekamu informāciju, lai efektīvi ārstētu pacientu. Tomēr, ņemot vērā *CHMP* apsvērumus, reģistrācijas apliecības īpašnieks pārskatīja un saīsināja sākotnēji ierosināto teksta versiju, izveidojot formulējuma gala versiju, kuru *CHMP* apstiprināja.

Īpašas pacientu grupas

Līdzīgi kā “ar transplantāciju nesaistīto indikāciju” sadaļā, arī šajā sadaļā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja norādīt devas katrai īpašajai pacientu grupai (proti, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pediatriškai populācijai, gados veciem pacientiem). Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma novērtējumu, atbildēm uz jautājumiem no neatrisināto jautājumu (*LoQ*) un neatrisināto apsvērumu (*LoOI*) saraksta un atbilstoši komitejas apspriedei, *CHMP* piekrita saskaņotajam 4.2. apakšpunkta formulējumam par īpašām pacientu grupām.

Lietošanas veids

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu zāļu iekšķīgas lietošanas veidam, kas ir apstiprināts 12 Eiropas Savienības dalībvalstīs. Ierosinātais formulējums bija pieņemams arī *CHMP*.

4.3.–4.9. apakšpunkts– no “Kontrindikācijas” līdz “Pārdozēšana”

Lai saskaņotu zāļu apraksta apakšpunktus par drošumu (4.3.–4.9. apakšpunkts), reģistrācijas apliecības īpašnieks par pamatu izmantoja reģistrācijas apliecības īpašnieka jaunāko papildināto *Sandimmun Neoral* pamatdatu (*CDS*) redakciju, kas datēta ar 2012. gada 13. februāri (ko pamato iesniegto senāko pētījumu pārskatīšana un konstatētās literatūras atsauces) un pamata informācijas par drošumu (*CSP*) galīgo redakciju, kas apstiprināta pēdējā 13. Periodiski atjaunināmā ziņojuma par zāļu drošumu darba dalīšanas (*WS*) procedūrā (*EE/H/PSUR/0007/001*).

Atbilstoši Eiropas Savienības vadlīnijai par periodiski atjaunināmā ziņojuma par zāļu drošumu darba dalīšanas procedūras rezultātu īstenošanu 29 Eiropas Savienības dalībvalstīs četru mēnešu laikā pēc pamata informācijas par drošumu izdošanas ir iesniegušas izmaiņas, lai ieviestu apstiprināto pamata

informāciju par drošumu. Ņemot vērā, ka saskaņotais marķējums Eiropas Savienībā tika apstiprināts 2011. gada februārī, izmantojot 13. Periodiski atjaunināmā ziņojuma par zāļu drošumu darba dalīšanas procedūru, reģistrācijas apliecības īpašnieka nostāja bija pilnībā izmantot apstiprināto pamata informāciju par drošumu (proti, bez papildu izmaiņām). 2011. gada novembrī tika uzsākta uzņēmuma marķējuma pilnīga pārskatīšana (pamatdati par abām zālēm *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral*). Pēc šīs pilnīgās pārskatīšanas dēļ abus CDS dokumentus sagatavoja un izdeva 2012. gada 13. februārī. Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks rūpīgi salīdzināja 2011. gada februārī apstiprināto pamata informāciju par drošumu un jaunpieņemtā CDS nodaļas par drošumu. Lai nodrošinātu, ka atjauninātajos CDS dokumentos iekļautā pamata informācija par drošumu būtu saskaņā ar apstiprināto pamata informāciju par drošumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja no jauna CDS iekļauto informāciju par drošumu izmantot apstiprinātajai pamata informācijai par drošumu un līdz ar to arī Eiropas Savienībā izmantoto zāļu aprakstu saskaņotajiem apakšpunktiem, kuros sniegta informācija par drošumu. Tādējādi reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais saskaņotais formulējums zāļu apraksta apakšpunktam par drošumu bija balstīts uz apstiprināto pamata informāciju par drošumu un tika papildināts ar jaunu informāciju no reģistrācijas apliecības īpašnieka marķējuma teksta (CDS) pilnīgā pārskata.

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka izmantotajai pieejai.

4.3. apakšpunkts – “Kontrindikācijas”

Kā minēts iepriekš, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādu formulējumu iepriekš minētajai rindkopai, pamatojoties uz CDS un pamata informācijā par drošumu izmantotajiem formulējumiem.

Ciklosporīna lietošana kopā ar dažiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) ir kontrindicēta ciklosporīna inhibējošās ietekmes dēļ uz CYP3A4 un/vai Pgp. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apsprieda nepieciešamību ciklosporīna zāļu aprakstā norādīt, ka statīnu un citu zāļu/augu izcelsmes zāļu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta.

CHMP uzskatīja, ka *Hypericum perforatum* (divšķautņu asinszāle) zāļu lietošana vieglas depresijas ārstēšanā nav uzskatāma par līdzsvarā esošu ar iespējamo divšķautņu asinszāles izraisītu akūtu orgāna mazspējas risku; CHMP atbilstoši lūdza kontrindikācijas ieviešanu. Tomēr attiecībā uz HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) CHMP uzskatīja, ka stingra kontrindikācija nevar tikt noteikta, taču jāpastiprina 4.4. apakšpunktā sniegtā informācija.

Turklāt CHMP uzskatīja, ka CYP3A4 un/vai Pgp substrātu un citu substrātu, kuru paaugstināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar nopietnu drošuma apdraudējumu, nevajadzētu lietot kopā ar ciklosporīnu (piemēram, dabigatrāna eteksilātu, bosentānu, aliskirēnu). Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita iekļaut iepriekš minēto kontrindikāciju. Tika pieņemts atbilstošs formulējums.

4.4. apakšpunkts – “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

Attiecībā uz rindkopām par “medicīnisku uzraudzību, limfomām un citām ļaundabīgām slimībām, lietošanu geriatrījā, hiperkaliēmiju, hipomagnēmiju un hiperurikēmiju, īpašām palīgvielām” reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja tādu pamata informācijas par drošumu formulējumu, kāds tas ir saskaņotajā zāļu apraksta tekstā. CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajam formulējumam.

Attiecībā uz apakšsadaļām par “infekcijām, toksisko iedarbību uz nierēm un aknām, ciklosporīna līmeņa novērošanu transplantācijas pacientiem, paaugstinātu asinsspiedienu, paaugstinātu lipīdu koncentrāciju asinīs, dzīvajām, novājinātajām vakcīnām un mijiedarbībām”, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumus, aktīvi tos apsprieda un atbilstoši CHMP lūgumam arī pārskatīja.

Līdzīgi kā 4.2. apakšpunktā, tika pārspiesti atsevišķo ar transplantāciju nesaistīto indikāciju katras apakšsadaļas formulējumi un, sadarbojoties CHMP un reģistrācijas apliecības īpašniekam, arī pieņemti.

4.5. apakšpunkts – “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbību veidi”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumus apakšsadaļām “Mijiedarbība ar ēdienu”, “Zāļu mijiedarbība”, “Zāles, kuras pazemina ciklosporīna līmeni asinīs”, “Zāles, kuras paaugstina ciklosporīna līmeni asinīs”, “Citas būtiskas zāļu mijiedarbības”, “Ieteikumi”, “Pediatriskā populācija” un “Citas būtiskas zāļu mijiedarbības”.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja tādu pamata informācijas par drošumu formulējumu kā saskaņotajā zāļu apraksta tekstā visiem apakšpunktiem, izņemot papildu tekstu attiecībā uz mijiedarbību ar bosentānu/ambisentānu un antraciklīnu grupas antibiotikām.

CHMP nepiekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajam šī apakšpunkta formulējumam. CHMP sniedza reģistrācijas apliecības īpašniekam detalizētu ieteikumu skaidrākai struktūrai un ierosināja veicamās teksta izmaiņas. CHMP arī lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegt sīkāku informāciju par devas pielāgošanu. CHMP uzskatīja, ka nozīmīgi būtu turpmāki mijiedarbību saraksta papildinājumu, pamatojoties uz atjaunoto pārskatu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts papildināt šo apakšpunktu ar plašāku informāciju par ciklosporīna iespējamo inhibējošo ietekmi uz citām transportolbaltumvielām, nevis tikai *Pgp*. Reģistrācijas apliecības īpašnieks attiecīgi iesniedza prasītos datus un paskaidrojumus. Tāpēc tika pieņemts saskaņots formulējums.

4.6. apakšpunkts – “Grūtniecība un zīdīšanas periods”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu, kuram CHMP kopumā piekrita, izņemot vienu nelielu komentāru, kuru reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši ņēma vērā. Tika pieņemts atbilstošs formulējums.

4.7. apakšpunkts – “Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot zāļu apraksta tekstu ar apstiprināto pamata informāciju par drošumu. CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteiktajam formulējumam.

4.8. apakšpunkts – “Nevēlamās blakusparādības”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumus apakšsadaļām “Drošuma profila kopsavilkums”, “Devas/nevēlamās blakusparādības”, “Infekcijas un invāzijas”, un “Jaunveidojumi”, “Citas nevēlamās blakusparādības (ADR) no pēcreģistrācijas pieredzes”.

Attiecībā uz apakšsadaļu “Drošuma profila kopsavilkums” reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut vispārēju kopsavilkumu par galvenajām nevēlamajām blakusparādībām, par kurām klīniskajos pētījumos tika ziņots visbiežāk. CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajam papildinājumam.

Attiecībā uz apakšsadaļām “Devas/nevēlamās blakusparādības”, “Infekcijas un invāzijas” un “Jaunveidojumi”, “Citas nevēlamās blakusparādības (ADR) no pēcreģistrācijas pieredzes” reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja apvienot saskaņotā zāļu apraksta tekstu ar apstiprināto pamata informāciju par drošumu. CHMP piekrita šai pieejai un attiecīgajiem reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajiem formulējumiem.

Attiecībā uz formulējumiem apakšsadaļā “Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā” reģistrācijas apliecības īpašnieks pilnībā pārskatīja nevēlamo blakusparādību tabulu un mainīja daudzus biežumu raksturojošos skaitļus, galvenokārt pamatojoties uz faktu, ka vairākas nevēlamās blakusparādības tika iekļautas no pēcreģistrācijas datiem un biežuma aprēķinā nebija saucēja. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma pārskatīšanas laikā, ņemot vērā zāļu apraksta veidošanas vadlīniju, CHMP uzskatīja, ka apzīmējumu “nav zināms” drīkst izmantot vienīgi izņēmuma gadījumos; reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts stingri ievērot atbilstošo pamata

informācijā par drošumu izmantoto klasifikāciju, ja vien nav pietiekama pamatojuma rīkoties citādi. Jo īpaši ņemot vērā datus par nevēlamo blakusparādību biežumu klīniskajos pētījumos, *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku paziņot iemeslus atšķirīgu biežumu, salīdzinot ar jau aprēķinātajiem, uzrādīšanai, un tādējādi tika izteikti ierosinājumi par vairākām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, *hiperglikēmija*, *galvassāpes*, *migrēna*, *nepatīkamas sajūtas vēderā un smaganu hiperplāzija*. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pieņēma ierosinājumu veikt izmaiņas nevēlamo blakusparādību tabulā atbilstoši *CHMP* ieteikumiem.

Tika ieviestas arī citas izmaiņas, tostarp vairākās vietās, kurās apgalvojuma spēcīgums bija jāsamazina; *CHMP* lūdza pamatojumu, kuru reģistrācijas apliecības īpašnieks vēlāk arī sniedza. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks pēc lūguma paskaidroja, kāpēc konjunktivīts, depresija un dzirdes zudums nav iekļauti nevēlamo blakusparādību tabulā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks attiecīgi ierosināja grozīto formulējumu, kuru apstiprināja *CHMP*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja divus papildinājumus šim apakšpunktam, apzīmējot tos kā divas jaunas apakšsadaļas par “Akūtu un hronisku nefrotoksicitāti” un “Pediatrisko populāciju”. Šīs rindkopas nebija iekļautas pamata informācijā par drošumu. *CHMP* uzskatīja, ka ierosinātais teksts ir pietiekami būtisks, lai tiktu iekļauts un tāpēc piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajiem formulējumiem.

5.1. apakšpunkts – “Farmakodinamiskās īpašības”

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais formulējums bija saskaņā ar vispārējo izmantoto stratēģiju, lai ierosinātu saskaņotu formulējumu, pamatojoties uz visizplatītāko Eiropas Savienībā apstiprināto marķējumu. *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka pieejai. Tomēr *CHMP* uzskata, ka dati par zāļu lietošanu bērniem ar nefrotisko sindromu ir jāiekļauj ar virsrakstu “Pediatriskā populācija”. Šo jautājumu izvirzīja reģistrācijas apliecības īpašniekam, un formulējums tika pieņemts.

Turklāt *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegt skaidru pamatojumu par nedaudz atšķirīgo *Sandimmun* aprakstu apakšpunktā par farmakodinamiku (gan lietojot iekšķīgi, gan injekcijās), salīdzinot ar *Sandimmun Neoral* zāļu apraksta versiju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita to grozīt un ierosināja *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral* formulējumu, kas bija pieņemams *CHMP*.

5.2. apakšpunkts – “Farmakokinētiskās īpašības”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumus apakšsadaļām “Uzsūkšanās”, “Izkliede”, “Biotransformācija” un “Eliminācija”, “Īpašas pacientu grupas” un “Pediatriskā populācija”, pamatojoties uz saskaņotu tekstu, kas jau ir apstiprināts 13 Eiropas Savienības dalībvalstīs. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais formulējums bija saskaņā ar vispārējo izmantoto stratēģiju, lai ierosinātu saskaņotu formulējumu, pamatojoties uz visizplatītāko Eiropas Savienībā apstiprināto marķējumu. *CHMP* to apstiprināja, izņemot atsevišķus lūgumus sniegt paskaidrojumus, kurus reģistrācijas apliecības īpašnieks pēc tam iesniedza, pamatojot ar atbilstošiem datiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atvēlēja visu apakšsadaļu salīdzinājumam starp *Sandimmun* un *Sandimmun Neoral*. Tas tika atbalstīts, jo tas ir to valstu interesēs, kurās izmanto abas zāļu formas.

5.3. apakšpunkts – “Preklīniskie dati par drošumu”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja formulējumu, kas bija apstiprināts 18–24 dalībvalstīs atkarībā no apakšsadaļas. Kaut arī ierosinātais teksts bija jau apstiprināts lielākajā daļā Eiropas Savienības valstu, *CHMP* uzskata, ka ir nepieciešamas dažas strukturālas teksta izmaiņas. Turklāt, tā kā ciklosporīns no neklīniskā viedokļa ir labi zināms savienojums, *CHMP* lūdza reģistrācijas apliecības īpašnieku izdzēst rindkopu par klīnisko drošumu attiecībā uz ļaundabīgu audzēju attīstību.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apsvēra *CHMP* izvirzītos jautājumus un ierosināja gala formulējumu šim apakšpunktam, kuram *CHMP* piekrita.

6.3. apakšpunkts – “Uzglabāšanas laiks”

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam paskaidrot atšķirīgos derīguma termiņus; *CHMP* radīja bažas dažādie uzglabāšanas termiņi. Reģistrācijas apliecības īpašnieks paskaidroja, ka uzglabāšanas termiņi netika saskaņoti un ierosināja ievērot drošāku pieeju *Sandimmun* (noteikt 36 mēnešu periodu) un pēdējo saīsināto periodu *Sandimmun Neoral*, kas ir apstiprināts Eiropas Savienības valstīs, izmantojot izmaiņu procedūru. *CHMP* piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam.

6.4. apakšpunkts – “Īpaši uzglabāšanas nosacījumi”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka *Sandimmun* mīksto želatīna kapsulu un iekšķīgi lietojamo šķīdumu zāļu aprakstā uzrādītie uzglabāšanas nosacījumi jau ir saskaņoti ar Vadlīnijā par uzglabāšanas nosacījumu paziņošanu (CPMP/QWP/609/96/Rev, datēta ar 2007. gada 19. novembri) noteiktajām prasībām.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja grozījumus *Sandimmun* 50 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā attiecībā uz “Īpašiem uzglabāšanas nosacījumiem”, kas arī ir saskaņā ar iepriekš minēto vadlīniju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka ir veikti noturības pētījumi ilgtermiņa apstākļos 25°C temperatūrā/60% relatīvajā gaisa mitrumā un arī paātrinātas sadalīšanās apstākļos 40°C temperatūrā/75% relatīvajā gaisa mitrumā. Dati par noturību no šiem pārbaudes apstākļiem parādīja, ka rezultāti ir pieņemamajās robežās, un zāles ir noturīgas. Tāpēc reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši vadlīnijai ievēroja zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apgalvojumu, ka “šo zāļu uzglabāšanai nav nepieciešami īpašas temperatūras apstākļi”. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja jaunu formulējumu, ko *CHMP* pieņēma.

Ieteikums

Visbeidzot, pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma izvērtējumu, atbildēm uz jautājumiem no neatbildēto jautājumu (*LoQ*) un neatrisināto apsvērumu (*LoOI*) saraksta un atbilstoši komitejas apspriedei, *CHMP* piekrita un apstiprināja saskaņotos zāļu apraksta sadaļu dokumentus dažādām *Sandimmun* un sinonīmisku nosaukumu zāļu formām.

Pamatojoties uz iepriekš minēto, *CHMP* uzskata, ka *Sandimmun* ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva un saskaņotais zāļu apraksts ir apstiprināms.

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Tā kā:

- pārskatīšanas mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieka(-u) ierosinātais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija tika izvērtēti, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm Komitejā,

CHMP ieteica *Sandimmun* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecību grozījumus; zāļu apraksts, marķējumā teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauta III pielikumā.