

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu leczniczego Sandimmun i nazw produktów z nim związanych (patrz Aneks I)

Lek Sandimmun jest preparatem cyklosporyny na bazie oleju. Cyklosporyna jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym stosowanym po przeszczepach ludzkich narządów litych oraz szpiku kostnego w profilaktyce odrzucenia przeszczepu, a także w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft Versus Host Disease, GVHD). Cyklosporynę stosuje się również w leczeniu różnego rodzaju schorzeń o znanym lub domniemanym podłożu autoimmunologicznym (endogenne zapalenie błony naczyniowej oka, zespół nerczycowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca oraz atopowe zapalenie skóry).

W porównaniu z produktem Sandimmun (preparat cyklosporyny na bazie oleju) produkt Sandimmun Neoral (preparat w postaci mikroemulsji) zapewnia lepszą liniowość dawki w odniesieniu do narażenia na cyklosporynę oraz bardziej jednolity profil wchłaniania leku, a także w mniejszym stopniu ulega wpływowi przyjmowanego jednocześnie jedzenia i rytmu dobowego. Podsumowując, właściwości te obniżają zmienność farmakokinetyki cyklosporyny u tego samego pacjenta oraz zwiększają korelację pomiędzy minimalnymi stężeniami leku a całkowitym narażeniem na lek. W rezultacie te dodatkowe korzyści umożliwiają podawanie leku Sandimmun Neoral niezależnie od pór spożywania posiłków. Ponadto lek Sandimmun Neoral zapewnia bardziej równomierne narażenie na cyklosporynę w ciągu dnia, jak również pomiędzy poszczególnymi dniami w przypadku schematu leczenia podtrzymującego.

Produkt Sandimmun Neoral po raz pierwszy zarejestrowano w Niemczech w lutym 1993 r. i jest on dostępny na terenie UE w postaci miękkich kapsulek żelatynowych 10 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg, a także w postaci roztworu doustnego 100 mg/ml. Produkt ten zarejestrowano na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, uzyskanych w badaniach klinicznych przeprowadzonych z użyciem preparatu na bazie oleju (Sandimmun), który po raz pierwszy zarejestrowano w Szwajcarii w grudniu 1982 r. W celu uzasadnienia wniosku o rejestrację produktu leczniczego Sandimmun Neoral przeprowadzono dodatkowe badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, jak również badania niekliniczne.

W Unii Europejskiej (UE) produkty Sandimmun i Sandimmun Neoral zostały zarejestrowane w drodze procedur krajowych. Produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest dostępny jako Sandimmun Neoral, miękkie kapsułki żelatynowe (10 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg), oraz Sandimmun Neoral, roztwór doustny 100 mg/ml. Produkt leczniczy Sandimmun jest dostępny jako Sandimmun, miękkie kapsułki żelatynowe (25 mg, 50 mg i 100 mg), Sandimmun, roztwór doustny 100 mg/ml, oraz Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 50 mg/ml. Nie wszystkie moce dawki i postacie farmaceutyczne są zarejestrowane w każdym kraju. Ponadto nie wszystkie wskazania są zatwierdzone w każdym kraju.

W październiku 2010 r. na wniosek grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)), zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, lek Sandimmun Neoral wpisano na listę produktów, w przypadku których konieczne jest ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Sandimmun Neoral (i nazw produktów z nimi związanych) Komisja Europejska (KE) powiadomiła EMA/CHMP o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, prowadzonej w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy zatwierdzonymi na szczeblach krajowych wersjami ChPL Sandimmun Neoral w całej UE / w całym obszarze EOG.

• Aspekty kliniczne

W celu ujednolicenia ChPL podmiot odpowiedzialny zastosował treść wspólną dla krajowych ChPL stosowanych w większości państw członkowskich oraz dla dokumentacji CDS (ang. core data sheet)

podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącej produktu Sandimmun Neoral (z dnia 13 lutego 2012 r.), jak również dla przedłożonych wyników starszych badań oraz danych literaturowych. Wykorzystano również treść podstawowego profilu bezpieczeństwa (ang. Core Safety Profile, CSP), uzgodnioną w ramach procedury podziału pracy w ostatnim raporcie PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001), oraz treść publicznego sprawozdania oceniającego, zgodnie z artykułem 45 rozporządzenia pediatrycznego (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Szereg niezgodności w informacji o produkcie rozpatrzono w następujący sposób:

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Wskazania związane z przeszczepami

- *Przeszczep narządu litego*

Zgodnie z wyżej wspomnianą strategią ogólną podmiot odpowiedzialny zaproponował treść wskazań, która została już zatwierdzona zgodnie z propozycją w 21 krajach UE.

CHMP zakwestionował uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego w odniesieniu do wykazu przeszczepów określonych narządów zawartego w tych wskazaniach. Podmiot odpowiedzialny zgodził się z CHMP, iż punkt 4.1 nie powinien zawierać informacji dotyczących przeszczepów określonych narządów, o ile nie dotyczą one przeciwwskazań do stosowania leku. Treść poddano stosownej korekcie.

W odniesieniu do leczenia odrzucenia przeszczepu główne obawy CHMP dotyczyły zmiany substancji czynnej takrolimus, leczenia odrzucenia humoralnego za pomocą cyklosporyny, a także przypadków przewlekłej dysfunkcji alloprzeszczepu, gdyż uznano ją za przewlekłe odrzucenie przeszczepu. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o opracowanie wszystkich dostępnych danych dotyczących zmiany substancji czynnej na cyklosporynę w przypadkach odrzucenia przeszczepu w trakcie stosowania któregośkolwiek z innych leków immunosupresyjnych, nie tylko leku takrolimus. Podmiot odpowiedzialny odniósł do tego problemu. W oparciu o przedłożone dane CHMP zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, iż zmiana na inny środek jest powszechnie stosowaną praktyką w przypadku odrzucenia przeszczepu. W końcu omówiono również kwestię uwzględnienia terminu „odrzucenie komórkowe” ze względu na fakt, iż rozpoznanie epizodów odrzucenia humoralnego budzi wątpliwości. CHMP przyjął stanowisko, iż ze względu na mechanizm działania inhibitorów kalcyneuryny włączenie produktu Sandimmun do leczenia odrzucenia przeszczepu jest najbardziej odpowiednie w przypadku odrzucenia komórkowego, a nie humoralnego. Podmiot odpowiedzialny zgodził się z opinią MAH. Proponowaną treść w stosowny sposób skorygowano i uzgodniono.

- *Przeszczep szpiku kostnego*

Wskazanie do stosowania po przeszczepie szpiku kostnego oraz w leczeniu GVHD zatwierdzono we wszystkich państwach członkowskich poza Norwegią.

Skuteczność cyklosporyny u biorców przeszczepu szpiku kostnego wykazano w ośmiu badaniach z łącznym udziałem 227 pacjentów, które przeprowadzono w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Siedem badań dotyczyło profilaktyki GVHD, natomiast jedno badanie dotyczyło leczenia ostrej postaci tej choroby. Podmiot odpowiedzialny uznał, że skuteczność cyklosporyny po przeszczepie szpiku kostnego oraz w leczeniu GVHD została wykazana na podstawie danych zawartych w pierwotnym wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, opublikowanych wyników badań klinicznych, a także szerokiego zastosowania klinicznego.

Jednak CHMP zakwestionował stosunek korzyści do ryzyka stosowania cyklosporyny w „zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionego szpiku kostnego” i zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedłożenie danych potwierdzających korzystny stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku w odniesieniu do częstości niepowodzeń wszczepienia komórek macierzystych lub przeszczepu, który przewyższałby stosunek korzyści do ryzyka leczenia kondycjonującego. W swojej

odpowiedzi podmiot odpowiedzialny potwierdził, iż dane uzyskane na podstawie tych badań, jak również na podstawie rozległego doświadczenia klinicznego, uzasadniają wskazanie do stosowania cyklosporyny w „zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu”. CHMP zgodził się ze stanowiskiem podmiotu odpowiedzialnego.

Ponadto CHMP zwrócił się o jaśniejsze opisanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania cyklosporyny w profilaktyce odrzucenia przeszczepu następującego po niemieloablacyjnym przeszczepieniu komórek macierzystych. CHMP ocenił stanowisko podmiotu odpowiedzialnego i uznał za niezbędne określenie przeszczepienia komórek macierzystych we wskazaniu do stosowania cyklosporyny jako mieloablacyjne lub niemieloablacyjne.

W końcu CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o omówienie kwestii, czy nagłówek „*przeszczep szpiku kostnego*” należy zmienić na „*allogeniczny przeszczep komórek macierzystych*”, tj. niezależny od źródła pochodzenia (innego niż druga osoba) komórek macierzystych i blastocytów. Podmiot odpowiedzialny odniósł się do wątpliwości CHMP, a CHMP wyraził opinię, iż praktyka kliniczna uzasadnia wprowadzenie zaproponowanych zmian do tego wskazania. Stosowna treść została uzgodniona.

- Produkt leczniczy Sandimmun, koncentrat 50 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji, i nazwy produktów z nim związanych

CHMP zauważył, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Sandimmun, koncentrat 50 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji, i nazw produktów z nim związanych, przyznano wyłącznie w odniesieniu do wyżej wymienionych wskazań związanych z przeszczepami (a mianowicie przeszczepu narządu litego oraz przeszczepu szpiku kostnego). Potwierdzono to w ramach procedury zgodnej z artykułem 30.

Wskazania niezwiązane z przeszczepami

- *Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka*

Zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania do stosowania w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka, występującego samodzielnie i jako element choroby Behçeta, zatwierdzono w 14 krajach UE.

Przeprowadzono ocenę pierwotnej dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego Sandimmun pochodzącej z dużych rynków, takich jak Francja, USA i Wielka Brytania, w której zawarto wyniki 15 ogólnosiłowych badań klinicznych. Dokumentację leku Sandimmun przyjęto za podstawę przeprowadzonej oceny, ponieważ dokumentację uzasadniającą zatwierdzenie nowego preparatu cyklosporyny (Sandimmun Neoral) oparto na ocenie właściwości farmakokinetycznych, w której wykazano równoważność tych dwóch postaci cyklosporyny (preparatu na bazie oleju oraz preparatu w postaci mikroemulsji). Ponadto sprawdzono i oceniono wyniki badań przedkładanych w ramach przedłużenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE.

W 1987 r., w momencie przedłożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu dla preparatu cyklosporyny na bazie oleju o nazwie Sandimmun, dostępne było kompleksowe podsumowanie badań klinicznych dotyczących endogennego zapalenia błony naczyniowej oka (Nussenblatt 1987). W celu oceny skuteczności cyklosporyny w leczeniu ciężkiego, grożącego utratą wzroku zapalenia środkowej i tylnej części błony naczyniowej oka przeprowadzono dwa rodzaje badań: badania otwarte oraz badania prowadzone metodą ślepej próby z grupą kontrolną.

CHMP zauważył, że we wszystkich sprawozdaniach większość pacjentów odniosła korzyści z leczenia cyklosporyną. Choć u niektórych pacjentów wystąpiły działania niepożądane leku, głównie nefrotoksyczność, nadciśnienie i zaburzenia metabolizmu, CHMP zauważył, że działania te są dobrze znane i można je leczyć w sposób zależny od dawki.

Na podstawie przedłożonych danych, a także innych opublikowanych danych, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania cyklosporyny w leczeniu opornego endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, także jako elementu choroby Behçeta, jest korzystny.

CHMP poruszył również kwestie dotyczące ryzyka nasilenia się objawów neurologicznych w przebiegu choroby Behçeta, związanego ze stosowaniem cyklosporyny. W oparciu o dane z piśmiennictwa oraz dane dodatkowe podmiot odpowiedzialny uznał, że przedstawione dane potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do tego wskazania i zalecił stosowanie cyklosporyny w leczeniu układowym zarówno niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka, jak i objawów ocznych choroby Behçeta u pacjentów bez objawów neurologicznych. Stosowna treść została uzgodniona.

- *Zespół nercycowy (ang. nephrotic syndrome, NS)*

Zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania do stosowania w leczeniu zespołu nercycowego zatwierdzono w 16 krajach UE.

Skuteczność produktu Sandimmun (preparatu cyklosporyny na bazie oleju) wykazano w 4 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną oraz w 5 badaniach bez grupy kontrolnej. Wyniki uzyskane w tych 9 badaniach klinicznych (zarówno z grupą kontrolną, jak i bez) analizowano łącznie. Prowadzone równolegle z tymi 9 badaniami 2 wielośrodkowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oraz 1 badanie wielośrodkowe, w którym porównywano cyklosporynę z cyklofosfamidem u pacjentów steroidoopornych, musiały zostać zakończone przedwcześnie ze względu na brak odpowiednich pacjentów, którzy wyraziliby zgodę na przyjmowanie placebo lub cytostatyku.

Przedłożono również dane uzyskane w prowadzonych z udziałem dzieci badaniach z grupą kontrolną oraz bez grupy kontrolnej. W chwili przedłożenia dokumentacji jako „dzieci” kwalifikowano pacjentów w wieku do 17 lat.

Na podstawie wyżej wspomnianego zbioru danych CHMP uznał, że w 4 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną oraz 5 badaniach bez grupy kontrolnej, jak również w badaniach przeprowadzonych z udziałem dzieci, wykazano skuteczność produktu Sandimmun (preparatu cyklosporyny na bazie oleju). Ponadto przeprowadzone niedawno badania kliniczne potwierdziły korzyści ze stosowania produktu Sandimmun w leczeniu różnych postaci zespołu nercycowego u dzieci i osób dorosłych.

Jednak CHMP wyraził obawy w związku z faktem, iż aktualne wskazanie jest zbyt szerokie, gdyż stosowanie tego produktu w leczeniu wtórnego zapalenia kłębuszków nerkowych budzi wątpliwości. W związku z powyższym CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o uzasadnienie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do wszystkich schorzeń nercycowych z wyjątkiem kłębuszkowego zapalenia nerek na podłożu zmiany minimalnej, pierwotnego ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków oraz pierwotnego błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. CHMP uznał, że wskazanie należy ograniczyć do leczenia pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek, zgodnie z powyższym opisem. Podmiot odpowiedzialny zgodził się ze stanowiskiem CHMP i stosowna treść została uzgodniona.

- *Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*

Zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów zatwierdzono w 13 krajach UE.

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny podstawy do zaproponowanego wskazania były oparte na następujących danych: w pierwszym badaniu pilotażowym obejmującym leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów stosowano dawkę 10 mg/kg/dobę, stanowiącą połowę dawki stosowanej w tamtym czasie po przeszczepie narządu. Jednak obiecujące korzyści zostały zniwelowane przez zaburzenia czynności nerek i nadciśnienie. Następnie przeprowadzono badania z zastosowaniem niższych dawek, w których wykazano korzystniejszy stosunek korzyści do ryzyka. W przeprowadzonych w Europie badaniach metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną stosowano

dawkę 5 mg/kg/dobę, co umożliwiło jej dostosowanie w celu ustalenia najwyższej tolerowanej dawki. W przypadku dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg/dobę występowało mniej problemów związanych z zaburzeniem czynności nerek powyżej krytycznego progu, określanym jako wzrost stężenia kreatyniny o 30–50% w stosunku do wartości wyjściowych. Grupy kontrolne otrzymywały placebo, azatioprynę lub D-penicylaminę. Dane pochodzące z tych badań, a także z praktyki stosowania cyklosporyny w leczeniu innych chorób niezwiązanych z przeszczepami, pomogły w opracowaniu czterech głównych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w których stosowano produkt Sandimmun (SIM) w leczeniu ciężkiego RZS u pacjentów w USA i Kanadzie.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki dotyczące skuteczności klinicznej uzyskane w badaniach przeprowadzonych w USA i Kanadzie, a następnie wyniki badań przeprowadzonych w Europie.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest wskazaniem do stosowania zatwierdzonym we wszystkich krajach UE. Cyklosporyna została dokładnie zbadana w kilku badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których standardowe leczenie okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie, a także w licznych opublikowanych badaniach obejmujących stosowanie cyklosporyny w tym wskazaniu. CHMP jest zdania, iż dostępne dane uzasadniają stosowanie cyklosporyny w następującym wskazaniu: *„Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów”*.

- *Łuszczyca*

Łuszczyca jest wskazaniem do stosowania zatwierdzonym we wszystkich krajach UE. W oparciu o wyczerpujące streszczenie danych klinicznych dotyczących łuszczycy, a także piśmiennictwo przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, CHMP uznał argumentację podmiotu odpowiedzialnego za dopuszczalną i wyraził zgodę na treść zaproponowaną przez ten podmiot.

- *Atopowe zapalenie skóry*

Podmiot odpowiedzialny zaproponował następującą treść tego wskazania: *„Produkt Sandimmun jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, gdy konieczne jest leczenie układowe”*. Zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry zatwierdzono w 15 krajach UE.

Cyklosporynę badano w kilku badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, jednak zgodnie ze współczesnymi standardami badania te uznano za niewielkie. Zalecenia identyczne z zaproponowaną treścią stosuje obecnie 15 krajów UE, a różnice występujące w pozostałych krajach uznaje się za niewielkie. W związku z tym w oparciu o streszczenie danych klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry, a także piśmiennictwo przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, CHMP uznał argumentację podmiotu odpowiedzialnego za dopuszczalną i wyraził zgodę na wspomnianą powyżej treść.

- *Niedokrwistość aplastyczna*

Wskazanie do stosowania w leczeniu niedokrwistości aplastycznej zatwierdzono jedynie we Francji. Zgodnie z protokołem z posiedzenia w ramach procedury przedarbitrażowej, które odbyło się w dniu 27 lipca 2011 r. i dotyczyło sposobu ujednolicenia treści zaleceń, Agencja wyraziła zgodę na propozycję podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącą wykorzystania treści ChPL stosowanej w większości państw członkowskich i zawartej w dokumentacji CDS produktów Sandimmun i Sandimmun Neoral, co uzasadniono na podstawie oceny wyników starszych badań oraz danych literaturowych.

Zgodnie z tym porozumieniem w ujednoliconych zaleceniach podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił wskazania do stosowania produktów Sandimmun i Sandimmun Neoral w leczeniu niedokrwistości aplastycznej, gdyż wskazanie to zatwierdzono tylko w jednym spośród 27 państw członkowskich i nie jest ono zawarte w dokumentacji CDS tych produktów. CHMP zatwierdził tę propozycję.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

W punkcie tym zawarto zarówno części ogólne, jak i odrębne podpunkty dotyczące poszczególnych wskazań. Poniżej przedstawiono ocenę całego punktu 4.2, obejmującą kolejno wszystkie podpunkty.

Dawkowanie:

Podmiot odpowiedzialny zaproponował następującą treść dotyczącą dawkowania: „*Podany zakres dawek przeznaczonych do podawania doustnego ma służyć jedynie jako wytyczne. Dobową dawkę leku Sandimmun należy zawsze podawać w dwóch podzielonych dawkach*”. CHMP zatwierdził następujące stwierdzenie podmiotu odpowiedzialnego: „*Podany zakres dawek przeznaczonych do podawania doustnego ma służyć jedynie jako wytyczne*”. Jednak stwierdzenie „*Dobową dawkę leku Sandimmun należy zawsze podawać w dwóch podzielonych dawkach*” zostało zatwierdzone przez CHMP jedynie częściowo ze względu na konieczność pominięcia słowa „*zawsze*” (w niektórych przypadkach może być konieczne podawanie leku w trzech dawkach na dobę).

Ponadto CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o sprecyzowanie w ChPL, czy produkt Sandimmun/Sandimmun Neoral należy podawać z jedzeniem lub bez jedzenia oraz czy można go podawać niezależnie od przyjmowanego jednocześnie jedzenia. Biorąc pod uwagę wąskie okno terapeutyczne cyklosporyny, CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o rozważenie sposobu przyjmowania cyklosporyny w celu zmniejszenia zmienności wewnątrzsobniczej. Podmiot odpowiedzialny potwierdził wpływ jedzenia na wchłanianie cyklosporyny w przypadku preparatu Sandimmun oraz, w mniejszym stopniu, preparatu Sandimmun Neoral. W swojej odpowiedzi podmiot odpowiedzialny oświadczył, że zmiany bezwzględne można uznać za niewielkie, jednak przez wzgląd na wąskie okno terapeutyczne cyklosporyny korzystne byłoby ustandaryzowanie sposobu przyjmowania leku względem przyjmowania jedzenia w celu zmniejszenia zmienności wewnątrzsobniczej. W związku z tym podmiot odpowiedzialny wyraził zgodę na skorygowanie treści z uwzględnieniem zalecenia podawania produktu Sandimmun zgodnie ze stałym schematem dawkowania w odniesieniu do pory dnia oraz posiłków w następujący sposób: „*Dobową dawkę leku Sandimmun/Sandimmun Neoral należy ~~zawsze~~ podawać w dwóch podzielonych dawkach, rozłożonych równo w ciągu dnia, ~~przyjmowanych o tych samych porach dnia, np. rano i wieczorem~~. Zaleca się podawanie leku Sandimmun zgodnie ze stałym schematem w odniesieniu do pory dnia oraz posiłków*”. CHMP zatwierdził powyższą treść.

W końcu, ponieważ cyklosporyna jest silną substancją czynną i z jej stosowaniem związane są poważne zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa, CHMP uznał, że punkt dotyczący dawkowania powinien jasno stwierdzać, że produkt Sandimmun/Sandimmun Neoral powinni podawać specjaliści z danego obszaru terapeutycznego. Ogólna treść została uzgodniona i zawarta w punkcie 4.2.

Ogólne monitorowanie dawkowania.

CHMP uznał, że brak było ogólnego komunikatu dotyczącego znaczenia monitoringu w prowadzeniu dawkowania. Ten rodzaj informacji jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego obowiązującą w kilku państwach członkowskich.

CHMP wyraził obawy w związku z faktem, iż podmiot odpowiedzialny przedstawił odmienne propozycje dotyczące monitorowania populacji pacjentów po przeszczepach oraz populacji pacjentów ze wskazaniami niezwiązanymi z przeszczepami, bez uwzględnienia pomiarów stężenia we krwi w przypadku tej drugiej populacji. W odpowiedzi na prośbę CHMP podmiot odpowiedzialny wprowadził zmiany do tych informacji, zamieszczając odniesienia ostrzegawcze dotyczące monitorowania stężenia leku we krwi w przypadku wskazań niezwiązanych z przeszczepami, a także dodatkowo podkreślając praktyczne wskazówki w przypadku wskazań związanych z przeszczepami.

Propozycja ta została uznana przez CHMP za dopuszczalną, wskutek czego ostateczna treść punktów 4.2 i 4.4 została uzgodniona.

Wskazania związane z przeszczepami:

Podmiot odpowiedzialny zaproponował dwie różne wersje treści dla każdego z akapitów dotyczących stosowania leku po przeszczepach:

- *Przeszczep narządu litego*

Na podstawie treści najczęściej zatwierdzanej w państwach członkowskich UE oraz na podstawie najnowszej wersji dokumentacji CDS z dnia 13 lutego 2012 r. podmiot odpowiedzialny zaproponował treść, która jest już zatwierdzona w 13 państwach członkowskich UE.

W pierwotnych badaniach z użyciem produktu Sandimmun stosowano dawki początkowe z zakresu 14–18 mg/kg/dobę, które stopniowo obniżano do dawek podtrzymujących z zakresu 6–10 mg/kg/dobę. Podawanie leku rozpoczynano na 2–20 godzin przed zabiegiem. Na podstawie wyższych wartości parametrów C_{max} i AUC uzyskanych po podaniu produktu Sandimmun Neoral, w porównaniu z produktem Sandimmun, otrzymane zindywidualizowane dawki produktu Sandimmun Neoral były zazwyczaj niższe od dawek produktu Sandimmun. Uzasadnia to zalecenie stosowania niższych dawek produktu Sandimmun Neoral w zaproponowanej ChPL. Jednak ze względu na fakt, iż wyniki badań zawarte w oryginalnej dokumentacji rejestracyjnej produktu Sandimmun są stare, a dawkowanie oparte na tych danych jest nieaktualne w porównaniu z różnymi schematami stosowanymi obecnie po przeszczepach, CHMP uznał, że dawkowanie powinno być prowadzone w oparciu o monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Podmiot odpowiedzialny zgodził się ze stanowiskiem CHMP i dokonał stosownej korekty treści dotyczącej dawkowania, zawartej we wskazaniu do stosowania leku po przeszczepach narządów litych.

- *Przeszczep szpiku kostnego*

Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyczerpujące informacje, w tym informacje dotyczące dawek stosowanych w badaniach klinicznych, uzasadniające zatwierdzenie stosowania produktów Sandimmun i Sandimmun Neoral we wskazaniach związanych z przeszczepem szpiku kostnego. Po przeprowadzeniu oceny wszystkich danych CHMP uznał proponowane dawkowanie we wskazaniach związanych z przeszczepem szpiku kostnego, które zatwierdzono w 16 państwach członkowskich UE, za dopuszczalne.

Wskazania niezwiązane z przeszczepami:

Podmiot odpowiedzialny zaproponował nową ogólną treść w celu wprowadzenia akapitu dotyczącego wskazań niezwiązanych z przeszczepami w charakterze zaleceń ogólnych. CHMP przyznał, że włączenie ogólnych informacji dotyczących wszystkich tych wskazań jest istotne. Uznał jednak, że akapit ten należy uzupełnić o zalecenia dotyczące dodatkowych działań kontrolnych związanych np. z czynnością wątroby, poziomem bilirubiny, stężeniem elektrolitów w surowicy krwi oraz ciśnieniem krwi, a także zalecił wykorzystanie oznaczanego w wiarygodny i powtarzalny sposób współczynnika przesączania kłębuszkowego, a nie stężenia kreatyniny w surowicy. Ponadto CHMP wyraził opinię, iż oprócz monitorowania czynności nerek, we wskazaniach tych równie istotne jest sporadyczne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Podmiot odpowiedzialny zaproponował stosowną treść w celu uwzględnienia tych zaleceń, zgodnie z żądaniem CHMP.

W końcu podmiot odpowiedzialny zalecił podawanie doustne we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepami ze względu na brak danych oraz potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych związanych z podawaniem dożylnym. CHMP zatwierdził to zalecenie. Jednak w przypadku, gdy doustne stosowanie cyklosporyny jest niemożliwe przez dłuższy okres czasu, należy rozważyć dożylne podawanie cyklosporyny pod warunkiem zachowania ostrożności mającej na celu

podanie właściwej dawki dożylniej. Odnosząc się do tej kwestii, podmiot odpowiedzialny zaproponował treść, która została zatwierdzona przez CHMP.

Oprócz akapitu wprowadzającego, dotyczącego wskazań niezwiązanych z przeszczepami, podmiot odpowiedzialny zaproponował dawkowanie leku dla każdego z tych wskazań (tj. endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczykowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry). Na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego, jego odpowiedzi na listę pytań oraz listy problemów, a także dyskusji wśród członków Komitetu, CHMP przyjął ujednoliconą treść punktu 4.2, dotyczącą wskazań niezwiązanych z przeszczepami.

Zmiana produktu Sandimmun na produkt Sandimmun Neoral

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść zaleceń dotyczących zmiany produktu Sandimmun na produkt Sandimmun Neoral, zgodną z treścią zatwierdzoną w 9 krajach. Ponieważ fragment ten nie występuje w zaleceniach wszystkich krajów, a w niektórych krajach dostępny jest jedynie produkt Sandimmun Neoral, podmiot odpowiedzialny zalecił skrócenie proponowanego tekstu. CHMP zgodził się z tą propozycją i poprawiona treść została uzgodniona.

Zmiana jednego doustnego preparatu cyklosporyny na inny

Zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny treść jest już zatwierdzona w 24 krajach, natomiast w kilku innych krajach informacje te są bardzo zbliżone. Podmiot odpowiedzialny uznał, że informacje zawarte w proponowanych ujednoliconych zaleceniach są istotne dla lekarza przepisującego lek w celu optymalizacji leczenia pacjenta. Jednak ze względu na obawy CHMP dokonał on korekty i skrócenia początkowo zaproponowanego tekstu, a ostateczna treść została zatwierdzona CHMP.

Specjalne grupy pacjentów

Również w odniesieniu do punktu „wskazania niezwiązane z przeszczepami” podmiot odpowiedzialny zaproponował dawkowanie dla każdej ze specjalnych grup pacjentów (tj. pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby, dzieci, osób starszych). Na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego, jego odpowiedzi na listę pytań oraz listy problemów, a także dyskusji wśród członków Komitetu, CHMP przyjął ujednoliconą treść punktu 4.2, dotyczącą specjalnych grup pacjentów.

Sposób podawania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść dotyczącą sposobu doustnego podawania leku, która jest zatwierdzona w 12 krajach UE. CHMP uznał proponowaną treść za dopuszczalną.

Punkty od 4.3 do 4.9 — od punktu „Przeciwwskazania” do punktu „Przedawkowanie”

W przyjętej przez podmiot odpowiedzialny metodzie, podstawą dla proponowanej ujednoliconej ChPL w odniesieniu do zawartych w niej punktów dotyczących bezpieczeństwa (punkty od 4.3 do 4.9) była najnowsza wersja prowadzonej przez ten podmiot dokumentacji CDS produktu Sandimmun Neoral z dnia 13 lutego 2012 r. (co uzasadniono na podstawie oceny wyników starszych badań oraz danych literaturowych), a także ostateczna wersja podstawowego profilu bezpieczeństwa (CSP) uzgodniona w ramach procedury podziału pracy (WS) w ostatnim raporcie PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

Zgodnie z wytycznymi UE dotyczącymi wdrożenia wyniku procedury WS z raportu PSUR w ciągu 4 miesięcy od jego wydania, 29 krajów UE przedłożyło zmianę mającą na celu wdrożenie uzgodnionego podstawowego profilu bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę fakt, iż państwa członkowskie UE zatwierdziły ujednolicone zalecenia w lutym 2011 r. w ramach procedury podziału pracy w raporcie PSUR 13, podmiot odpowiedzialny postanowił zastosować uzgodnioną treść CSP w całości (tj. bez żadnych dodatkowych zmian). W listopadzie 2011 r. rozpoczęto pełną ocenę zaleceń firmy (dokumentacji CDS obydwu produktów: Sandimmun i Sandimmun Neoral). W wyniku

przeprowadzenia pełnej oceny ustalono treść dokumentacji CDS obu produktów z datą wydania 13 lutego 2012 r. Na tej podstawie podmiot odpowiedzialny dokonał dokładnego porównania pomiędzy zatwierdzonymi w lutym 2011 r. informacjami zawartymi w CSP a punktami dotyczącymi bezpieczeństwa zawartymi w nowo wydanej dokumentacji CDS. W celu zapewnienia zgodności podstawowych informacji na temat bezpieczeństwa zawartych w zaktualizowanej dokumentacji CDS z uzgodnionymi informacjami zawartymi w CSP, podmiot odpowiedzialny zaproponował włączenie nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z dokumentacji CDS do uzgodnionego CSP, a tym samym do związanych z bezpieczeństwem punktów ujednoliconej europejskiej ChPL. W związku z powyższym zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny zalecenia w punkcie ChPL dotyczącym bezpieczeństwa oparto na uzgodnionym CSP i uwzględniono w nich niektóre z nowych informacji dodanych w trakcie pełnej oceny zaleceń podmiotu odpowiedzialnego (dokumentacji CDS).

CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Zgodnie z powyższym i w oparciu o treść zastosowaną w dokumentacji CDS oraz w CSP podmiot odpowiedzialny zaproponował wprowadzenie następującej treści do wyżej wymienionego akapitu.

Stosowanie cyklosporyny wraz z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami) jest przeciwwskazane z uwagi na jej hamujące działanie względem cytochromu CYP3A4 i/lub Pgp. Podmiot odpowiedzialny omówił potrzebę wprowadzenia przeciwwskazania dotyczącego jednoczesnego stosowania cyklosporyny ze statynami, a także potrzebę wprowadzenia dodatkowych przeciwwskazań dotyczących jej stosowania z innymi produktami leczniczymi/roślinnymi.

CHMP uznał, że stosowanie produktów zawierających *Hypericum perforatum* (dziurawiec zwyczajny) w leczeniu łagodnej depresji nie równoważy potencjalnego ryzyka wystąpienia ostrego odrzucenia narządu spowodowanego stosowaniem tych produktów. CHMP zwrócił się o wprowadzenie stosownego przeciwwskazania. Jednak w odniesieniu do inhibitorów reduktazy HMG CoA (statyn) CHMP uznał, że chociaż bezwzględne przeciwwskazanie może nie być konieczne, należy podkreślić informacje zawarte w punkcie 4.4.

Ponadto CHMP uznał, że cyklosporyny nie należy podawać łącznie z substratami cytochromu CYP3A4 i/lub Pgp, których zwiększone stężenia w osoczu wiążą się z poważnymi zagrożeniami związanymi z bezpieczeństwem (np. eteksylan dabigatranu, bosentan, aliskiren). Podmiot odpowiedzialny zgodził się na zamieszczenie wyżej wspomnianego przeciwwskazania. Stosowna treść została uzgodniona.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W odniesieniu do akapitów dotyczących *nadzoru medycznego, chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, leczenia pacjentów w podeszłym wieku, hiperkaliemii, hipomagnezemii i hiperurykემii, a także specjalnych substancji pomocniczych* podmiot odpowiedzialny zaproponował użycie treści CSP jako ujednoliconego tekstu ChPL. CHMP zgodził się z treścią zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny.

W odniesieniu do podpunktów dotyczących *zakażeń, toksyczności względem nerek i hepatotoksyczności, monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pacjentów po przeszczepach, nadciśnienia, podwyższonego stężenia lipidów we krwi, stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje oraz interakcji*, podmiot odpowiedzialny zaproponował treść, którą gruntownie omówiono i zmieniono na wniosek CHMP.

Podobnie jak w przypadku punktu 4.2 treść każdego z podpunktów dotyczących różnych wskazań niezwiązanych z przeszczepami została omówiona i uzgodniona przez CHMP oraz podmiot odpowiedzialny.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść podpunktów „*Interakcje z jedzeniem, Interakcje z lekami, Leki obniżające stężenie cyklosporyny, Leki podwyższające stężenie cyklosporyny, Inne istotne interakcje z lekami, Zalecenia, Dzieci oraz Inne istotne interakcje z lekami*”.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował użycie treści CSP jako ujednoliconego tekstu ChPL we wszystkich punktach z wyjątkiem dodatkowego tekstu dotyczącego interakcji z bosentanem, ambrisentanem i antybiotykami antracyklinowymi.

CHMP nie wyraził zgody na treść zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny w tym punkcie. Wystosował natomiast szczegółowe zalecenie dla podmiotu odpowiedzialnego, dotyczące bardziej przejrzystego układu, i zaproponował wprowadzenie stosownych poprawek do tekstu. CHMP zwrócił się również do podmiotu odpowiedzialnego o przedłożenie bardziej szczegółowych informacji, które mogłyby okazać się pomocne w dostosowaniu dawki. Ponadto CHMP uznał, iż korzystne byłoby dodatkowe poszerzenie listy związków wchodzących w interakcje w oparciu o zaktualizowane badania. W końcu podmiot odpowiedzialny został wezwany do zaktualizowania tego punktu o informacje dotyczące hamującego działania cyklosporyny względem transporterów innych niż Pgp. Podmiot odpowiedzialny przedłożył stosowne dane oraz wyjaśnienia. W związku z powyższym ujednolicona treść została uzgodniona.

Punkt 4.6 — Wpływ na ciążę i laktację

Zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny treść została przyjęta przez CHMP z wyjątkiem jednej niewielkiej uwagi, do której następnie odniósł się podmiot odpowiedzialny. Stosowna treść została uzgodniona.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie tekstu ChPL na podstawie uzgodnionego CSP. CHMP zgodził się z treścią zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny.

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść podpunktów *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa, Dawki/działania niepożądane, Zakażenia, infestacje pasożytami i nowotwory, Inne niepożądane działania leku zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu*.

W odniesieniu do podpunktu *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* podmiot odpowiedzialny zaproponował umieszczenie ogólnego podsumowania dotyczącego głównych działań niepożądanych, które najczęściej zgłaszano w trakcie badań klinicznych. CHMP zgodził się na zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny wprowadzenie dodatkowych informacji.

W odniesieniu do podpunktów *Dawki/działania niepożądane, Zakażenia, infestacje pasożytami i nowotwory, Inne niepożądane działania leku zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu*, podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie tekstu ChPL z uzgodnionym CSP. CHMP zgodził się z tą propozycją oraz z treścią zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny.

W odniesieniu do treści zawartej w podpunkcie *Tabelaryczne podsumowanie dotyczące niepożądanych działań leku*, podmiot odpowiedzialny dokonał całościowej korekty zamieszczonych w tabeli niepożądanych działań leku i zmienił wiele wartości opisujących częstość występowania, w większości przypadków z uwagi fakt, iż kilka niepożądanych działań leku pochodziło z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, a do oszacowania częstości występowania brakowało mianownika. W trakcie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego CHMP uznał, że zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL kategorię „*nieznane*” należy stosować jedynie w wyjątkowych przypadkach. Podmiot odpowiedzialny został wezwany do przestrzegania klasyfikacji zgodnej z CSP, o ile nie przedstawi dostatecznego uzasadnienia. Dokładniej, biorąc pod uwagę dane dotyczące częstości występowania niepożądanych działań leku w badaniach klinicznych, CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o uzasadnienie różnic pomiędzy podanymi wartościami

częstości występowania a wartościami obliczonymi, w związku z czym wystosowano propozycje dotyczące niektórych niepożądanych działań leku, takich jak *hiperglikemia, ból głowy, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej i przerost dziąseł*. Podmiot odpowiedzialny przyjął propozycję CHMP dotyczącą wprowadzenia zmian w niepożądanych działaniach leku.

Wprowadzono również inne zmiany, w tym kilka zaproponowanych pozycji o obniżonym znaczeniu. CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie uzasadnień, które następnie zostały przedstawione. Ponadto podmiot odpowiedzialny zgodnie z prośbą wyjaśnił, dlaczego w tabeli niepożądanych działań leku nie zamieszczono zapalenia spojówek, depresji oraz utraty słuchu.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował stosownie skorygowaną treść, która została zatwierdzona przez CHMP.

W końcu podmiot odpowiedzialny zaproponował wprowadzenie do tego punktu dwóch dodatkowych informacji w postaci dwóch nowych podpunktów dotyczących *Ostrej i przewlekłej nefrotoksyczności* oraz stosowania u *Dzieci i młodzieży*. Akapitów tych nie zawarto w CSP. CHMP uznał zamieszczenie zaproponowanego tekstu za istotne i wyraził zgodę na treść zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny.

Punkt 5.1 — Właściwości farmakodynamiczne

Zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny treść była zgodna z ogólną strategią podjętą w celu ujednolicenia treści w oparciu o zalecenia najczęściej zatwierdzane przez państwa członkowskie UE. W związku z tym CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego. Jednak zdaniem CHMP dane dotyczące stosowania leku u dzieci z zespołem nerczycowym należy zamieścić pod nagłówkiem *Dzieci i młodzież*. Podmiot odpowiedzialny odniósł się do tej kwestii i treść została uzgodniona.

Ponadto CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie jasnych powodów dla nieznacznych różnic w opisie punktu dotyczącego farmakodynamiki produktu Sandimmun (zarówno do podawania doustnego, jak i do wstrzykiwania) w porównaniu z wersją ChPL Sandimmun Neoral. Podmiot odpowiedzialny zgodził się wprowadzić poprawki i zaproponował treść dla produktów Sandimmun i Sandimmun Neoral, którą CHMP uznał za dopuszczalną.

Punkt 5.2 — Właściwości farmakokinetyczne

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść podpunktów „Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i eliminacja, Specjalne grupy pacjentów oraz Dzieci i młodzież” w oparciu o ujednolicony tekst zatwierdzony w 13 krajach UE. Zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny treść była zgodna z ogólną strategią podjętą w celu ujednolicenia treści w oparciu o zalecenia najczęściej zatwierdzane przez państwa członkowskie UE. CHMP zatwierdził tę treść z wyjątkiem kilku próśb o wyjaśnienia, na które podmiot odpowiedzialny udzielił odpowiedzi, popierając je odpowiednimi danymi.

Podmiot odpowiedzialny przeznaczył cały podpunkt na porównanie produktu Sandimmun z produktem Sandimmun Neoral. Było to uzasadnione ze względu na zainteresowanie państw, w których stosowane są oba produkty.

Punkt 5.3 — Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował treść, którą zatwierdziło od 18 do 24 państw członkowskich, w zależności od podpunktu. Mimo że zaproponowany tekst był już zatwierdzony w większości krajów UE, zdaniem CHMP istniała potrzeba wprowadzenia pewnych zmian w układzie tego tekstu. Ponadto z uwagi na fakt, że z nieklinicznego punktu widzenia cyklosporyna jest dobrze poznanym związkiem, CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o usunięcie akapitu, w którym mowa o danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do rozwoju nowotworów.

Podmiot odpowiedzialny odniósł się do kwestii poruszonych przez CHMP i zaproponował ostateczną treść tego punktu, która została przyjęta przez CHMP.

Punkt 6.3 — Okres ważności

CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o wyjaśnienie rozbieżności w okresach ważności produktu. CHMP wyraził obawę w związku z różnymi okresami ważności produktu. Podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że okresy ważności produktu nie zostały ujednolicone i zaproponował skorzystanie z najbezpieczniejszego rozwiązania w odniesieniu do produktu Sandimmun (ustalenia okresu wynoszącego 36 miesięcy) oraz ostatnio skróconego okresu ważności produktu Sandimmun Neoral, zatwierdzonego w krajach UE w drodze procedury zmiany. CHMP zgodził się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego.

Punkt 6.4 — Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Podmiot odpowiedzialny potwierdził, że warunki przechowywania określone w ChPL Sandimmun, miękkie kapsułki żelatynowe, oraz w ChPL Sandimmun, roztwór doustny, są zgodne z wymogami określonymi w wytycznych dotyczących deklaracji warunków przechowywania (CPMP/QWP/609/96/wer. 2 z dnia 19 listopada 2007 r.).

Ponadto podmiot odpowiedzialny zaproponował korektę treści zawartej w punkcie „*Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania*” ChPL Sandimmun, koncentrat 50 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji, również zgodnie z wyżej wspomnianymi wytycznymi. Podmiot odpowiedzialny potwierdził przeprowadzenie długookresowych badań stabilności w warunkach 25°C/60% RH oraz badań przyspieszonych w warunkach 40°C/75% RH. Uzyskane w tych warunkach dane dotyczące stabilności wykazały, że wyniki mieszczą się w kryteriach dopuszczalności, a produkt jest stabilny. W związku z tym podmiot odpowiedzialny pozostał przy następującym stwierdzeniu zawartym w ChPL i ulotce dla pacjenta: „*Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach termicznych*”, zgodnie z wytycznymi.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował nową treść, która została przyjęta przez CHMP.

Zalecenie

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego, jego odpowiedzi na listę pytań oraz listy problemów, a także dyskusji wśród członków Komitetu, CHMP przyjął ujednolicone zestawy dokumentów zawierających informację o produkcie, dotyczące różnych postaci produktu Sandimmun i nazw produktów z nim związanych.

W związku z powyższym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Sandimmun jest korzystny, a dokumenty zawierające ujednoliconą informację o produkcie mogą zostać przyjęte.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- niniejsza procedura arbitrażowa dotyczyła ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta, zaproponowane przez podmiot(y) odpowiedzialny(e), oceniono na podstawie przedłożonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wśród członków Komitetu;

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Sandimum i nazw produktów z nim związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w Aneksie III (patrz Aneks I).