

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung  
der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Einleitung

Flolan enthält Epoprostenol-Natrium, das Mononatriumsalz von Epoprostenol, eines natürlich vorkommenden Prostaglandins, das in den Blutgefäßen gebildet wird. Epoprostenol ist ein wirksamer Inhibitor der Thrombozytenaggregation und auch ein potenter Vasodilatator.

Epoprostenol-Natrium ist angezeigt für den Einsatz bei der Nierendialyse, wenn bei Verwendung von Heparin ein hohes Risiko von Blutungen oder der Verschlimmerung von Blutungen besteht. Epoprostenol-Natrium ist weiterhin angezeigt für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH).

Flolan ist in den Mitgliedstaaten Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Spanien, Tschechischen Republik und Vereinigtes Königreich sowie in Norwegen zugelassen.

Flolan wurde gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in das Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgesehen ist. Aufgrund der abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Genehmigung für das Inverkehrbringen der oben genannten Arzneimittel (und der zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission am 15. Juni 2011 den CHMP/das EMA-Sekretariat über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten SmPC zu beheben und so die divergierenden SmPC, Etikettierungen und Packungsbeilagen innerhalb der Europäischen Union zu harmonisieren.

Der CHMP beurteilte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) des Arzneimittels vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen unter Berücksichtigung der aktuellen einzelstaatlichen Fassungen und des wissenschaftlichen Erkenntnisstands und erörterte die Indikationen für die einzelnen Krankheiten. Flolan ist angezeigt für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) und die Nierendialyse. Die verfügbaren klinischen Studiendaten zu beiden Indikationen wurden vom MAH zusammen mit nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhobenen Daten sowie der veröffentlichten Literatur vorgelegt und vom CHMP im Hinblick sowohl auf Wirksamkeits- als auch auf Sicherheitsaspekte erörtert. Die wichtigsten Abweichungen fanden sich in den folgenden Abschnitten der SmPC:

### Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Dieser Abschnitt gehört zu den für die Harmonisierung vorgesehenen Abschnitten. Die in den verschiedenen Mitgliedstaaten zugelassenen Indikationen sind: pulmonale arterielle Hypertonie und Nierendialyse. Der CHMP war ersucht worden, die vorliegenden Daten über die Indikationen zu prüfen und den vom MAH vorgeschlagenen Wortlaut zu bestätigen.

Die nachstehend aufgeführten Daten aus klinischen Studien wurden vom MAH vorgelegt und bei der Begutachtung im Rahmen dieses Verfahrens erörtert.

Langzeitdauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit idiopathischer oder hereditärer pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) wurden in zwei prospektiven, unverblindeten, randomisierten Studien von 8 und 12 Wochen Dauer (n=25 bzw. n=81) untersucht. Dabei wurde Epoprostenol zusätzlich zur konventionellen Therapie mit konventioneller Therapie allein verglichen. Die konventionelle Therapie variierte zwischen den einzelnen Patienten und umfasste einige oder alle der folgenden Behandlungen: Antikoagulanzen bei praktisch allen Patienten, orale Vasodilatoren, Diuretika und Digoxin bei der Hälfte bis zwei Dritteln der Patienten sowie Sauerstoffgabe bei etwa der Hälfte der Patienten. Zwei Patienten waren gemäß der NYHA-

Klassifikation (New York Heart Association Classification) der Funktionsklasse II zugeordnet, alle anderen entweder der Funktionsklasse III oder IV. Da die beiden Studien zu ähnlichen Ergebnissen führten, werden die zusammengefassten Resultate beschrieben. Beim 6-Minuten-Gehtest betrug die kombinierten Werte (Median) zum Ausgangszeitpunkt 266 Meter für die Gruppe mit konventioneller Therapie und 301 Meter für die Gruppe mit Epoprostenol plus konventioneller Therapie.

Die Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert bei Herzindex (0,33 vs. -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), Schlagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml/Schlag), arterieller Sauerstoffsättigung (1,62 vs. -0,85 %), mittlerem Pulmonalarteriendruck (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), mittlerem rechtem Vorhofdruck (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), Gesamtlungenwiderstand (-4,52 vs. 1,41 Wood-Einheiten), Lungengefäßwiderstand (-3,60 vs. 1,27 Wood-Einheiten) und systemischem Gefäßwiderstand (-4,31 vs. 0,18 Wood-Einheiten) waren zwischen den Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Epoprostenol erhielten, und den Patienten, die diese nicht erhielten, statistisch signifikant unterschiedlich. Der mittlere systemische Arteriendruck zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). In einer unverblindeten, nicht randomisierten Studie schienen diese Verbesserungen der Hämodynamik persistent zu sein, wenn Epoprostenol mindestens 36 Monate lang verabreicht wurde.

Im Hinblick auf die Belastungsfähigkeit, bestimmt anhand des 6-Minuten-Gehtests, wurde bei Patienten, die 8 bzw. 12 Wochen lang intravenöse Langzeitinfusionen von Epoprostenol zusätzlich zur konventionellen Therapie erhielten (n=52), im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich konventionelle Therapie erhielten (n=54), eine statistisch signifikante Verbesserung (p=0,001) beobachtet (kombinierte Änderung nach 8 und 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert: 49 vs. -4 Meter (Median) bzw. 55 vs. -4 Meter (Mittelwert)). Die Verbesserungen zeigten sich bereits in der ersten Therapiewoche. Bei der 12-wöchigen Studie ergab sich am Ende des Behandlungszeitraums bei Patienten der NYHA-Funktionsklassen III und IV ein verbessertes Überleben. Acht von 40 Patienten (20 %), die konventionelle Therapie allein erhielten, verstarben, von den 41 Patienten, die zusätzlich Epoprostenol erhielten, verstarb dagegen keiner (p=0,003).

Langzeitdauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis pulmonale arterielle Hypertonie/Skleroderma (PAH/SSD) wurden in einer 12-wöchigen prospektiven, unverblindeten, randomisierten Studie untersucht. Dabei wurde Epoprostenol zusätzlich zur konventionellen Therapie (n=56) mit konventioneller Therapie allein (n=55) verglichen. Fünf Patienten waren gemäß der NYHA-Klassifikation Funktionsklasse II, alle anderen entweder der Funktionsklasse III oder IV zugeordnet. Die konventionelle Therapie variierte zwischen den einzelnen Patienten und umfasste einige oder alle der folgenden Behandlungen: Antikoagulanzen bei praktisch allen Patienten, Sauerstoffgabe und Diuretika bei zwei Dritteln der Patienten, orale Vasodilatoren bei 40 % der Patienten und Digoxin bei einem Drittel der Patienten. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war eine Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest. Der Wert (Median) zum Ausgangszeitpunkt betrug dabei 240 Meter für die Gruppe mit konventioneller Therapie und 270 Meter für die Gruppe mit Epoprostenol plus konventioneller Therapie. Nach 12-wöchiger Behandlung wurden bei den Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Epoprostenol zusätzlich zur konventionellen Therapie erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die nur eine konventionelle Therapie erhielten, beim Herzindex (HI) ein statistisch signifikanter Anstieg und beim mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP<sub>m</sub>), dem mittleren rechten Vorhofdruck (RAP<sub>m</sub>), dem Lungengefäßwiderstand (PVR) und dem mittleren systemischen Arteriendruck (SAP<sub>m</sub>) ein statistisch signifikanter Abfall beobachtet.

Nach 12 Wochen ergab sich bei der Änderung gegenüber dem Ausgangswert beim 6-Minuten-Gehtest zwischen der Gruppe, die Epoprostenol zusätzlich zur konventionellen Therapie erhielt, und der Gruppe, die nur eine konventionelle Therapie erhielt, ein statistisch signifikanter Unterschied: 63,5 vs. -36,0 Meter (Median) bzw. 42,9 vs. -40,7 Meter (Mittelwert).

Bei einigen Patienten zeigte sich die Verbesserung bereits am Ende der ersten Behandlungswoche. Die Erhöhung der Belastungsfähigkeit ging mit einer statistisch signifikanten Verbesserung bei der Atemnot einher, die anhand des Borg-Dyspnoe-Index bestimmt wurde. Nach Woche 12 hatte sich bei 21 von 51 (41 %) mit Epoprostenol plus konventioneller Therapie behandelten Patienten im Vergleich zu 0 von 48 mit konventioneller Therapie allein behandelten Patienten die NYHA-Funktionsklasse verbessert. Bei mehr Patienten in beiden Behandlungsgruppen (28/51 (55 %) mit Epoprostenol und 35/48 (73 %) mit konventioneller Therapie allein Behandelte) änderte sich jedoch die Funktionsklasse nicht, und bei 2/51 (4 %) der mit zusätzlichem Epoprostenol bzw. 13/48 (27 %) der mit konventioneller Therapie allein behandelten Patienten verschlechterte sich die Funktionsklasse.

Des Weiteren legte der MAH eine Übersicht über 14 klinische Studien vor, in denen der Einsatz von Epoprostenol bei der Nierendialyse untersucht wurde: drei Cross-Over-Studien, sechs größere Kontrollstudien und fünf Notfall- bzw. Expanded-Access-Studien.

Zwei Studien (30 und 31) befassten sich mit dem Umstand, dass die Thrombozyten der Patienten bei wiederholter Anwendung von Epoprostenol u. U. nicht mehr auf das Arzneimittel ansprechen, sodass bei dessen langfristigem Einsatz die Effizienz der Dialyse beeinträchtigt wird. In Studie 30 wurde einen Monat lang, in Studie 31 zwei Monate lang während der Dialyse entweder Epoprostenol oder Heparin eingesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine reduzierte Effizienz bei wiederholter Anwendung von Epoprostenol oder Heparin, wie sich anhand der Abnahme von BUN, Kreatinin und Kalium während der Dialyse und anhand von Veränderungen des Körpergewichts zeigen ließ.

In den größeren kontrollierten Studien sowie den Notfallstudien kam es bei etwa 9 % (n=56) aller Dialysen unter Verabreichung von Epoprostenol und bei < 1 % (n=1) der Dialysen mit Heparingabe zu stärkerer Gerinnung. Die meisten Dialysen unter Epoprostenolgabe (67 %), bei denen die künstliche Niere ausgetauscht werden musste, wurden anschließend mit Epoprostenol zu Ende geführt, ohne dass es zur Gerinnung kam. Jedoch schlugen 9 von 27 Dialysen unter Epoprostenolgabe auch nach mehreren Versuchen fehl.

Zwei große prospektive kontrollierte Studien (19 und 27) sowie 5 Notfallstudien wurden zur Untersuchung von Blutungen während der Dialyse durchgeführt. Bevor die Patienten ihre erste Studiendialyse erhielten, wurden sie im Hinblick auf ihre Blutungsneigung in jeweils 1 von 4 Risikogruppen eingestuft. Die Patienten wurden randomisiert einer Dialysesequenz mit Epoprostenol- bzw. Heparingabe zugewiesen und erhielten bei Studie 19 bis zu 6, bei Studie 27 bis zu 3 Dialysen pro Teilnehmer.

Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko wurden in großen kontrollierten Studien untersucht, wobei 12 dieser Patienten 35 Dialysen unter Epoprostenolgabe und 11 Patienten 28 Dialysen unter Heparingabe erhielten. Bei Notfallstudien erhielten 16 Patienten 24 Dialysen unter Epoprostenolgabe. Bei Kombination jeweils aller Dialysen mit Heparin- bzw. Epoprostenolgabe zeigte sich, dass am Tag vor der Dialyse (-24 bis 0 Stunden), am Tag der Dialyse (0 bis 24 Stunden) und am Tag nach der Dialyse (24 bis 48 Stunden) bei den mit Heparin behandelten Patienten Blutungen häufiger auftraten als bei den mit Epoprostenol behandelten.

Patienten mit einem hohen Risiko für Blutungen unmittelbar vor der ersten Studienanalyse, bei denen innerhalb von 3 Tagen vor der Dialyse eine Blutung auftrat, wurden als Patienten mit hohem Blutungsrisiko klassifiziert. In großen kontrollierten Studien erhielten 19 Patienten 51 Dialysen unter Heparingabe und 19 Patienten 44 Dialysen unter Epoprostenolgabe. In Notfallstudien erhielten 8 Patienten 21 Dialysen unter Epoprostenolgabe.

Bei Kombination aller Dialysen in großen kontrollierten Studien ergab sich, dass bei mit Epoprostenol behandelten Patienten am Tag der Dialyse sowie an den Tagen vor und nach der Dialyse Blutungen etwas häufiger aufzutreten schienen als bei mit Heparin behandelten Patienten

während derselben Zeiträume. Es gab keine klaren und konsistenten Belege dafür, dass eine bestimmte Behandlung bei den Patienten häufiger zu einer Besserung bzw. seltener zu einer Verschlechterung führte.

In Notfallstudien verringerte sich, verglichen mit den einzelnen Präodialyse-Werten, die Inzidenz von Blutungen generell mit jeder Dialyse unter Epoprostenolgabe. Bei den Patienten, die weiterhin bluteten, verbesserte bzw. verschlechterte sich in großen kontrollierten Studien der Schweregrad generell häufiger bzw. weniger häufig als bei Patienten, die Heparin erhielten.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass eine Nierendialyse unter Gabe von Epoprostenol bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko durchwegs von therapeutischem Nutzen ist. Epoprostenol beendete Blutungen bei einer größeren Anzahl von Patienten, und bei Patienten, die weiterhin bluteten, verringerte sich unter Epoprostenol der Schweregrad häufiger als unter Heparin.

Auf der Grundlage der Erörterungen über die Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit bewilligte der CHMP die endgültigen Indikationen für Flolan zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und zum Einsatz bei der Nierendialyse wie folgt:

*Flolan ist angezeigt bei*

*pulmonaler arterieller Hypertonie*

*Flolan ist angezeigt für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder hereditäre PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankungen) bei Patienten mit Symptomen der WHO-Funktionsklassen III bis IV, um die Belastungsfähigkeit zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).*

*Nierendialyse*

*Flolan ist angezeigt für die Anwendung bei der Hämodialyse in Notfällen, wenn bei Einsatz von Heparin ein hohes Risiko für Blutungen oder die Verschlimmerung von Blutungen besteht oder wenn Heparin aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 5.1).*

#### **Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die SmPC der einzelnen Mitgliedstaaten unterschieden sich in Abschnitt 4.2. In einigen Fällen gingen diese Abweichungen auf Unterschiede bei den Indikationen zurück. Die Anwendung von Flolan bei Kindern und älteren Menschen wurde nicht harmonisiert.

Der CHMP prüfte die vorgelegten Daten und empfahl die Neuformulierung dieses Abschnitts durch Trennung der Angaben zur Dosierung von Epoprostenol bei PAH in Angaben zur kurzfristigen (akuten) Verabreichung während der Dosisfindung einerseits und Angaben für Langzeitdauerinfusionen andererseits.

Im Hinblick auf die Nierendialyse empfahl der CHMP einen Zusatz in den Produktinformationen, in denen darauf hingewiesen wird, dass Flolan nur für Dauerinfusionen, entweder intravaskulär oder in das dem Dialysegerät zugeleitete Blut, geeignet ist. Der CHMP stimmte darüber hinaus dem empfohlenen Infusionsschema für Erwachsene zu.

#### **Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen**

Beim Wortlaut des Abschnitts Gegenanzeigen und bei den zu diesen Gegenanzeigen angegebenen Einzelheiten bestehen Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten.

Der CHMP prüfte die Daten der vorliegenden klinischen Studien, die nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhobenen Daten sowie die veröffentlichte Literatur und bewilligte die folgenden Gegenanzeigen:

Flolan ist nicht angezeigt bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz aufgrund

schwerer linksventrikulärer Dysfunktion. Flolan darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen sich während der Dosisfindung ein Lungenödem entwickelt.

#### **Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Abschnitt 4.4 und bei den zu diesen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen angegebenen Einzelheiten bestehen Unterschiede. Die festgestellten Unterschiede betreffen bei der Infusion auftretende Ereignisse, nämlich Ischämien bei Patienten mit schwerer Angina.

Der CHMP genehmigte den neu formulierten Text dieses Abschnitts und die Einfügung eines Warnhinweises zu Patienten mit koronaren Herzerkrankungen. Darüber hinaus wird in diesem Abschnitt nun auf die durch den Acetatpuffer verstärkte blutdrucksenkende Wirkung von Epoprostenol bei der Nierendialyse hingewiesen.

#### **Weitere Abschnitte der SmPC**

##### **Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Der CHMP stimmte zu, dass zur Anwendung von Epoprostenol bei Schwangeren nur begrenzte Daten vorliegen (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Dies wird in dem Abschnitt der SmPC nun auch erwähnt. Darüber hinaus war der CHMP damit einverstanden, dass Epoprostenol mangels alternativer Arzneimittel auch bei Frauen angewendet werden darf, die trotz des bekannten Risikos für pulmonale arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft ihre Schwangerschaft fortsetzen möchten. Da zu den Wirkungen von Epoprostenol auf die Fertilität beim Menschen keine Daten vorliegen, wurde ein entsprechender Hinweis in die SmPC eingefügt, zusammen mit Informationen über Reproduktionsstudien an Tieren, bei denen keine Wirkungen auf die Fertilität beobachtet wurden.

##### **Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen**

Der Vorschlag für Änderungen in Abschnitt 4.8 gründete sich im Wesentlichen auf das Core Safety Profile (CSP), das im Rahmen des PSUR-Worksharing-Verfahrens 2009 beschlossen wurde (IE/H/PSUR/0018/001).

Diese Informationen waren von der Mehrzahl der Mitgliedstaaten in den Abschnitt aufgenommen worden, und zwar im Allgemeinen in einer genehmigungsfähigen Form. Bei der Tabelle der Nebenwirkungen verlangte der CHMP redaktionelle Änderungen und Klarstellungen.

In diesen Abschnitt wurde außerdem ein Hinweis auf die Wirkung einer Überdosierung auf den Blutdruck aufgenommen.

##### **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der CHMP stimmte zu, dass bei Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien für die SmPC die seit Langem bekannten Informationen aus klinischen Studien zur Begründung der Indikationen in diesen Abschnitt eingefügt werden mussten.

Der MAH wurde ersucht, alle anderen Abschnitte der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten SmPC zu überprüfen und für die vorliegenden Abweichungen Textänderungen vorzuschlagen. Darüber hinaus wurden geringfügige typografische Fehler korrigiert. Alle diese Änderungen wurden vom CHMP angenommen.

#### **Etikettierung**

Die Etikettierung wurde entsprechend des neuesten QRD-Templates, v8, aktualisiert.

#### **Packungsbeilage**

Infolge der Änderungen in der SmPC waren einige entsprechende Änderungen in der Packungsbeilage erforderlich. Nach erfolgter Korrektur wurde eine Lesbarkeitsprüfung durchgeführt, die im Rahmen des Befassungsverfahrens vorgelegt und geprüft wurde. Der endgültige Wortlaut der Packungsbeilage wurde vom CHMP angenommen.

### **Qualität – Modul 3**

Der MAH legte einen Vorschlag zur Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Informationen über die Entwicklung, Herstellung und Kontrolle des Pulvers und des Lösungsmittels zur Herstellung einer Infusionslösung wurden in zufriedenstellender Art und Weise dargestellt. Die Ergebnisse der durchgeführten Tests weisen auf eine zufriedenstellende Konsistenz und Gleichmäßigkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Arzneimittels hin. Diese wiederum lassen auf zufriedenstellende und gleichmäßige Ergebnisse der Arzneimittel in der klinischen Praxis schließen. Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des MAH sowie der Erörterungen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP die harmonisierten Produktinformationen für Flolan und zugehörige Bezeichnungen. Insbesondere wurden die Indikationen und die entsprechenden Dosierungsempfehlungen, die Warnhinweise und die Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit harmonisiert. Des Weiteren wurde ein harmonisiertes Modul 3 angenommen. Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Flolan und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen als genehmigungsfähig.

### **Begründung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG;
- Der Ausschuss beurteilte die festgestellten Abweichungen bei den Anwendungsgebieten, der Dosierung, den Gegenanzeigen und den Warnhinweisen für Flolan und zugehörige Bezeichnungen;
- Der Ausschuss prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Begründung der vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformationen vorgelegten Daten aus vorliegenden klinischen Studien, den Pharmakovigilanzdaten und der veröffentlichten Literatur;
- Der Ausschuss nahm die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage an –

hat der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Flolan und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) empfohlen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.