

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Sandimmun und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Sandimmun ist eine ölbasierte Formulierung von Ciclosporin. Ciclosporin ist ein wirksames Immunsuppressivum, das bei Transplantationen von soliden Organen und Knochenmark vom Menschen zur Prävention einer Transplantatabstoßung und bei der Graft-versus-Host-Krankheit (GvHK) angewendet wird. Ciclosporin wird zudem bei verschiedenen Erkrankungen angewendet, die als autoimmune Erkrankungen bekannt sind oder als solche betrachtet werden können (primäre Uveitis, nephrotisches Syndrom, rheumatoide Arthritis, Psoriasis und atopische Dermatitis).

Im Vergleich zu Sandimmun (ölbasierte Formulierung von Ciclosporin) bietet Sandimmun Neoral (mikroemulgierte Formulierung) eine verbesserte Dosislinearität in Bezug auf die Exposition gegenüber Ciclosporin und ein gleichmäßigeres Resorptionsprofil. Es zeigt sich zudem im geringeren Maße durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung und vom diurnalen Rhythmus beeinflussbar. Insgesamt resultieren diese Eigenschaften in einer geringeren intraindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Ciclosporin und einer stärker ausgeprägten Korrelation zwischen Talspiegeln und Gesamtexposition. Aufgrund dieser zusätzlichen Vorteile kann Sandimmun Neoral unabhängig von den Essenszeiten angewendet werden. Darüber hinaus bewirkt Sandimmun Neoral im Rahmen eines Erhaltungsregimes den gesamten Tag über sowie über die einzelnen Tage hinweg eine gleichmäßigere Exposition gegenüber Ciclosporin.

Sandimmun Neoral wurde erstmals im Februar 1993 in Deutschland zugelassen und ist in der EU als 10 mg-, 25 mg-, 50 mg- und 100 mg-Weichgelatine kapseln sowie als 100 mg/ml-Trinklösung erhältlich. Die Zulassung von Sandimmun Neoral erfolgte auf der Grundlage von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit der erstmals im Dezember 1982 in der Schweiz zugelassenen ölbasierten Formulierung (Sandimmun) durchgeführt worden waren. Zur Unterstützung der Zulassung wurden zusätzliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien sowie nicht klinische Prüfungen mit dem Arzneimittel Sandimmun Neoral durchgeführt.

In der Europäischen Union (EU) sind Sandimmun und Sandimmun Neoral über nationale Verfahren zugelassen. Sandimmun Neoral ist als Sandimmun Neoral-Weichgelatine kapseln (10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg) und Sandimmun Neoral-Trinklösung (100 mg/ml) erhältlich. Sandimmun ist als Sandimmun-Weichgelatine kapseln (25 mg, 50 mg und 100 mg), Sandimmun-Trinklösung (100 mg/ml) und als Sandimmun-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (50 mg/ml) erhältlich. Es sind nicht alle Stärken und Darreichungsformen in jedem Land zugelassen. Darüber hinaus sind auch nicht alle Anwendungsgebiete in jedem Land zugelassen.

Im Oktober 2010 wurde Sandimmun Neoral gemäß Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG auf Ersuchen der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel in das Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgesehen ist. Aufgrund der voneinander abweichenden Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung von Sandimmun Neoral (und zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission das Sekretariat der EMA/des CHMP über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Sandimmun Neoral in der EU/EWR zu beseitigen.

- **Klinische Angaben**

Zur Erzielung einer harmonisierten SmPC verwendete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Wortlaut, den die national genehmigten SmPC der meisten Mitgliedstaaten gemein haben, sein Stammdatenblatt (*Core Data Sheet*, CDS) für Sandimmun Neoral (vom 13. Februar 2012) sowie vorgelegte Altstudien und Literaturhinweise. Es wurden zudem das im Rahmen des letzten PSUR-13-Worksharing-Verfahrens (EE/H/PSUR/0007/001) vereinbarte

grundlegende Sicherheitsprofil (*Core Safety profile*, CSP) und die öffentlichen Beurteilungsberichte aus dem pädiatrischen Verfahren gemäß Artikel 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010) herangezogen.

Eine Reihe von unstimmgigen Bereichen in den Produktinformationen wurde wie folgt geprüft:

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Transplantationsindikationen

- *Transplantation solider Organe:*

Im Einklang mit der vorerwähnten Strategie schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Wortlaut für die Indikation vor, der in der vorgeschlagenen Form bereits in 21 nationalen Produktinformationen der EU genehmigt ist.

Der CHMP stellte die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Auflistung spezifischer Organtransplantationen im Rahmen des Anwendungsgebiets infrage. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Auffassung des CHMP zu, dass in Abschnitt 4.1 keine spezifischen Organtransplantationen angeführt sein sollten, es sei denn, dass sie für die Anwendung nicht geeignet sind. Der Wortlaut wurde entsprechend überarbeitet.

Im Hinblick auf die Behandlung einer Abstoßung betrafen die wesentlichen Bedenken des CHMP die Umstellung von Tacrolimus, die Behandlung von humoralen Abstoßungen mit Cyclosporin und im Fall einer chronischen Transplantatschädigung, da dies als chronische Abstoßung betrachtet wurde. Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, alle verfügbaren Daten zur Umstellung auf Cyclosporin im Fall einer Abstoßung nicht nur unter Tacrolimus sondern auch allen anderen Immunsuppressiva zusammenzutragen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entkräftete diese Bedenken; auf der Grundlage der vorgelegten Daten stimmte der CHMP dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, dass im Fall einer Abstoßung die Umstellung auf ein anderes Mittel übliche Praxis ist. Abschließend wurde auch die Aufnahme des Begriffs „zelluläre“ Abstoßung erörtert, da die Diagnose humoraler Abstoßreaktionen umstritten ist. Ausgehend vom Wirkmechanismus von Calcineurin-Inhibitoren ist der CHMP der Ansicht, dass die Einführung von Sandimmun zur Behandlung der Abstoßung für die zelluläre Abstoßung angebrachter als für die humorale Abstoßung ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Ansicht des CHMP zu. Der vorgeschlagene Wortlaut wurde entsprechend überarbeitet und vereinbart.

- *Knochenmarktransplantation (KMT)*

Mit Ausnahme von Norwegen haben alle Mitgliedstaaten die Indikationen Knochenmarktransplantation und GvHK genehmigt.

Die Wirksamkeit von Cyclosporin bei Empfängern von Knochenmarktransplantaten wurde in acht Studien nachgewiesen, die in Europa und den USA an insgesamt 227 Patienten durchgeführt wurden. Sieben Studien konzentrierten sich auf die Prävention der Graft-versus-Host-Krankheit (GvHK) und eine Studie auf die Behandlung der akuten GvHK. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Cyclosporin bei Knochenmarktransplantationen und GvHK anhand der Daten aus dem ursprünglichen Antrag auf Zulassung, veröffentlichter klinischer Studien und der umfangreichen klinischen Anwendung gut nachgewiesen ist.

Der CHMP stellte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cyclosporin bei der „*Prävention einer Transplantatabstoßung nach einer Knochenmarktransplantation*“ dennoch infrage und ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um die Vorlage von Daten, die über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Konditionierung hinaus ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cyclosporin im Hinblick auf die Häufigkeit eines fehlgeschlagenen Anwachsens von Stammzellen bzw. Versagens des Implantats untermauern. In seiner Antwort bestätigte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die Daten aus diesen Studien und die umfangreiche

klinische Erfahrung die Indikation „*Prävention einer Transplantatabstoßung*“ von Ciclosporin stützen. Der CHMP stimmte mit dem Standpunkt des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein.

Darüber hinaus ersuchte der CHMP um Klarstellung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Ciclosporin bei der Prävention einer Transplantatabstoßung nach einer nicht myeloablativen Stammzelltransplantation. Der CHMP prüfte den Standpunkt des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und war der Ansicht, dass es nicht erforderlich sei, myeloablative vs. nicht myeloablative Stammzelltransplantation für das Anwendungsgebiet von Ciclosporin zu spezifizieren.

Abschließend ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um eine Erörterung der Frage, ob die Überschrift „*Knochenmarktransplantation*“ in „*allogene Stammzelltransplantation*“ abgeändert werden sollte, d. h. unabhängig von der Quelle (einer anderen als Nicht-Wirt) der Stammzellen und Blasten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entkräftete die Bedenken des CHMP; der CHMP ist der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Ergänzungen im Anwendungsgebiet durch die klinische Erfahrung gestützt werden. Es wurde ein entsprechender Wortlaut vereinbart.

- Sandimmun und zugehörige Bezeichnungen 50 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der CHMP stellte fest, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Sandimmun und zugehörigen Bezeichnungen 50 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ausschließlich für die oben erwähnten Transplantationsindikationen (d. h. für die Transplantation solider Organe und die Knochenmarktransplantation) erteilt wurden. Dies wurde im Rahmen dieses Verfahrens gemäß Artikel 30 bestätigt.

Indikationen außerhalb der Transplantation

- *Primäre Uveitis*

Der Wortlaut, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Anwendungsgebiete Uveitis und Uveitis im Rahmen von Morbus Behçet vorgeschlagen wurde, ist in 14 EU-Mitgliedstaaten genehmigt.

Es wurde eine Prüfung der ursprünglichen Dossiers von Sandimmun von bedeutenden Märkten, wie Frankreich, die USA und das Vereinigte Königreich, welche die klinischen Ergebnisse aus insgesamt 15 weltweiten Studien enthalten, durchgeführt. Das Dossier von Sandimmun wurde als Grundlage für die Prüfung verwendet, da das Dossier, mit dem die Zulassung der neuen Formulierung von Ciclosporin (Sandimmun Neoral) gestützt wurde, auf einer pharmakokinetischen Untersuchung basierte, in der zwischen den beiden Ciclosporin-Formen (ölbasierte Formulierung vs. mikroemulgierte Formulierung) Äquivalenz aufgezeigt wurde. Die zu Verlängerungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU vorgelegten Studien wurden ebenfalls kritisch untersucht und begutachtet.

Zum Zeitpunkt der Antragstellung für die ölbasierte Formulierung von Ciclosporin, Sandimmun, im Jahr 1987 lag eine umfangreiche Zusammenstellung klinischer Daten zur primären Uveitis (Nussenblatt 1987) vor. Es wurden Studien zweier unterschiedlicher Arten, d. h. unverblindete und kontrollierte verblindete Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Ciclosporin bei der Behandlung schwerer, das Sehvermögen bedrohender Uveitis intermedia und Uveitis posterior durchgeführt. Der CHMP stellte fest, dass in allen Berichten die Mehrzahl der Patienten Nutzen aus der Behandlung mit Ciclosporin zog. Obwohl bei einigen Patienten Nebenwirkungen auftraten, bei denen es sich überwiegend um Nephrotoxizität, Hypertonie und Stoffwechselstörungen handelte, hob der CHMP hervor, dass diese Nebenwirkungen allgemein bekannt sind und dosisabhängig beherrschbar wären. Anhand der vorgelegten und anderer veröffentlichten Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ciclosporin bei der Behandlung der refraktären primären Uveitis, einschließlich Uveitis im Rahmen von Morbus Behçet, positiv ist.

Der CHMP warf zudem Fragen im Hinblick auf das Risiko einer Verschlimmerung der neurologischen Manifestationen von Morbus Behçet durch Ciclosporin auf. Auf der Grundlage der Literatur und der unterstützenden Daten ist der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Ansicht, dass die vorgelegten Daten das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Indikation stützen, und empfahl die Anwendung von Ciclosporin für die systemische Behandlung sowohl der nicht infektiösen Uveitis als auch der okulären Manifestationen von Morbus Behçet bei Patienten ohne neurologische Manifestationen. Es wurde ein entsprechender Wortlaut vereinbart.

- *Nephrotisches Syndrom (NS)*

Der Wortlaut, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Indikation nephrotisches Syndrom vorgeschlagen wurde, ist in 16 EU-Mitgliedstaaten genehmigt.

Die Wirksamkeit von Sandimmun (ölbasierte Formulierung von Ciclosporin) wurde in vier randomisierten, kontrollierten und fünf unkontrollierten Studien nachgewiesen. Die klinischen Ergebnisse aus diesen neun klinischen Studien wurden unter Anwendung gepoolter Daten aus allen (kontrollierten und unkontrollierten) Studien ausgewertet. Parallel zu diesen neun durchgeführten Studien wurden zwei doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien und eine multizentrische Studie, in denen Ciclosporin an Patienten mit Steroidresistenz mit Cyclophosphamid verglichen wurde, vorzeitig beendet, da keine geeigneten Patienten einwilligten, sich mit Placebo oder einem Zytostatikum behandeln zu lassen.

Es wurden zudem pädiatrische Daten aus kontrollierten und unkontrollierten Studien vorgelegt. Zum Zeitpunkt der Einreichung wurden Patienten mit einem Höchstalter von 17 Jahren als „Kinder“ eingestuft.

Angesichts des oben erwähnten Datensatzes war der CHMP der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Sandimmun (ölbasierte Formulierung von Ciclosporin) in vier randomisierten, kontrollierten und fünf unkontrollierten Studien sowie in Studien mit Kindern nachgewiesen wurde. Darüber hinaus haben jüngste Studien den Nutzen von Sandimmun bei verschiedenen Formen des nephrotischen Syndroms bei Kindern und Erwachsenen bestätigt.

Allerdings hatte der CHMP Bedenken hinsichtlich der Tatsache, dass die derzeitige Indikation zu breit gefasst ist, da die Anwendung bei der sekundären Glomerulonephritis umstritten ist. Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen daher um eine Begründung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei allen nephrotischen Erkrankungen, mit Ausnahme der Minimal-Change-Glomerulonephritis, der fokal segmentalen Glomerulosklerose und der primären membranösen Glomerulonephritis. Der CHMP ist der Auffassung, dass die Indikation auf Fälle primärer Glomerulonephritis, wie diese oben angeführt sind, eingeschränkt sein sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Auffassung des CHMP zu und es wurde ein entsprechender Wortlaut vereinbart.

- *Rheumatoide Arthritis (RA)*

Der Wortlaut, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Indikation rheumatoide Arthritis vorgeschlagen wurde, ist in 13 EU-Mitgliedstaaten genehmigt.

Die Begründung, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die vorgeschlagene Indikation vorlegte, basierte auf folgenden Daten: in der anfänglichen Pilotstudie zur aktiven rheumatoiden Arthritis wurde eine Dosis von 10 mg/kg/Tag angewendet, d. h. die Hälfte der Dosis, die zu jener Zeit bei der Transplantation von soliden Organen angewendet wurde. Der aussichtsreiche Nutzen wurde durch die Nierenfunktionsstörung und die Hypertonie aufgehoben. Spätere Studien, in denen niedrigere Dosen angewendet wurden, zeigten ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis. In europäischen kontrollierten, doppelblinden Studien, in denen 5 mg/kg/Tag angewendet wurden, war eine Senkung der Dosis zur Ermittlung der verträglichen Höchstdosis möglich. Eine Nierenfunktionsstörung oberhalb des kritischen Schwellenwerts, definiert als ein um 30-50 % erhöhter Kreatininwert im Vergleich zu den Ausgangswerten, stellte ein geringeres Problem dar, wenn mit

einer Dosis von 2,5 mg/kg/Tag begonnen wurde. Die Kontrollgruppen wurden entweder mit Placebo, Azathioprin oder D-Penicillamin behandelt. Im Zusammenhang mit der Erfahrung aus der Anwendung von Ciclosporin bei anderen, nicht mit Transplantationen verbundenen Krankheiten halfen diese Daten bei der Konzeption der vier zulassungsrelevanten placebokontrollierten, doppelblinden Studien zu Sandimmun (SIM) bei schwerer RA in den USA und in Kanada.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit aus den in den USA und Kanada durchgeführten Studien und anschließend aus den europäischen Studien vor.

Die rheumatoide Arthritis ist ein in allen EU-Mitgliedstaaten genehmigtes Anwendungsgebiet. Ciclosporin ist in mehreren klinischen Prüfungen an Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen eine konventionelle Behandlung unwirksam oder ungeeignet ist, sowie in zahlreichen veröffentlichten Studien, in denen die Anwendung von Ciclosporin in dieser Indikation berichtet wird, eingehend untersucht worden. Der CHMP ist der Ansicht, dass die verfügbaren Daten die Anwendung von Ciclosporin bei folgender Indikation bestätigen: „*Behandlung schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis*“.

- *Psoriasis*

Psoriasis ist ein in allen EU-Mitgliedstaaten genehmigtes Anwendungsgebiet. Auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten umfangreichen Zusammenstellung klinischer Daten zu Psoriasis und Referenzen erachtete der CHMP die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen als annehmbar und stimmt deshalb dem von diesem vorgeschlagenen Wortlaut zu.

- *Atopische Dermatitis*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug für diese Indikation folgenden Wortlaut vor: „*Sandimmun ist bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis angezeigt, die eine systemische Therapie benötigen.*“ Der Wortlaut, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Indikation atopische Dermatitis vorgeschlagen wurde, ist in 15 EU-Mitgliedstaaten genehmigt.

Ciclosporin wurde in mehreren klinischen Prüfungen zu atopischer Dermatitis untersucht, jedoch gelten diese Studien nach modernen Standards als Studien geringen Umfangs. In 15 EU-Mitgliedstaaten entsprechen die Produktinformationen bereits exakt der vorgeschlagenen Form, während die Abweichungen in den übrigen Ländern als geringfügig erachtet werden. Auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Zusammenstellung klinischer Daten zur atopischen Dermatitis und Referenzen erachtet der CHMP die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen als annehmbar und stimmt deshalb dem oben angeführten Wortlaut zu.

- *Aplastische Anämie*

Die Indikation aplastische Anämie ist nur in Frankreich genehmigt. Wie in den Protokollen des am 27. Juli 2011 im Vorfeld der Befassung abgehaltenen Treffens aufgenommen wurde, stimmte die Agentur im Hinblick auf den Ansatz zur Harmonisierung der Produktinformationen dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, den Wortlaut der SmPC, den die meisten Mitgliedstaaten gemein haben, sowie die Stammdatenblätter von Sandimmun und Sandimmun Neoral zu verwenden, die durch die Prüfung von Altstudien und Literaturhinweisen gerechtfertigt sind.

Entsprechend dieser Vereinbarung nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Indikation aplastische Anämie nicht in die harmonisierten Produktinformationen von Sandimmun und Sandimmun Neoral auf, da diese Indikation in nur einem von 27 Mitgliedstaaten genehmigt ist und in den Stammdatenblättern von Sandimmun und Sandimmun Neoral nicht angeführt ist. Der CHMP befürwortete diesen Vorschlag.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Dieser Abschnitt enthält allgemeine Teile und separate Unterabschnitte für die einzelnen Indikationen. Im Folgenden ist der gesamte Abschnitt 4.2, Unterabschnitt für Unterabschnitt, überarbeitet worden.

Dosierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug für die Dosierung folgenden Wortlaut vor: *„Die für die orale Einnahme vorgegebenen Dosisbereiche sollen lediglich als Richtlinie dienen. Die täglichen Dosen von Sandimmun sind stets in zwei Einzeldosen anzuwenden.“* Die Angabe des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen *„Die für die orale Einnahme vorgegebenen Dosisbereiche sollen lediglich als Richtlinie dienen“* wurde vom CHMP befürwortet. Allerdings wurde die Angabe *„Die täglichen Dosen von Sandimmun sind stets in zwei Einzeldosen anzuwenden“* nur teilweise vom CHMP befürwortet, da das Wort „stets“ ausgelassen werden sollte (in einigen Fällen ist unter Umständen eine drei Mal tägliche Anwendung erforderlich).

Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem, in der SmPC anzugeben, ob Sandimmun/Sandimmun Neoral mit oder ohne Nahrung eingenommen werden sollte oder ob die Anwendung unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen kann. Angesichts des engen therapeutischen Fensters von Ciclosporin ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Einnahme von Ciclosporin zu überdenken, um die intraindividuelle Variabilität zu verringern. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte, dass die Resorption von Ciclosporin sowohl aus der Formulierung von Sandimmun als auch, in einem geringeren Ausmaß, aus der Formulierung von Sandimmun Neoral von der Nahrung beeinflusst wird. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte in seinem Antwortenpaket, dass die absoluten Veränderungen zwar als gering angesehen werden können, eine standardisierte Einnahme im Bezug zur Nahrungsaufnahme jedoch angesichts des engen therapeutischen Fensters von Ciclosporin vorzuziehen wäre, um die intraindividuelle Variabilität zu reduzieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte daher der Änderung des Wortlauts zu und empfahl, wie folgt, dass Sandimmun im Hinblick auf die Tageszeit und in Bezug zu den Mahlzeiten nach einem festen Plan angewendet werden sollte: *„Die täglichen Dosen von Sandimmun/Sandimmun Neoral sind ~~stets~~ in zwei Einzeldosen, gleichmäßig über den ganzen Tag verteilt, anzuwenden. ~~Sie werden zur gleichen Tageszeit eingenommen, beispielsweise am Morgen und am Abend.~~ Es wird empfohlen, Sandimmun im Hinblick auf die Tageszeit und in Bezug zu den Mahlzeiten nach einem festen Plan anzuwenden.“* Dieser Wortlaut wurde vom CHMP befürwortet.

Abschließend war der CHMP aufgrund der Tatsache, dass Ciclosporin ein starker Wirkstoff ist, der mit ernsthaften Sicherheitsbedenken verbunden ist, der Ansicht, dass in dem Abschnitt über die Dosierung ausdrücklich darauf hingewiesen werden sollte, dass Sandimmun/Sandimmun Neoral ein Arzneimittel ist, das von Fachärzten innerhalb des entsprechenden Anwendungsgebiets anzuwenden ist. Es wurde ein allgemeiner Wortlaut vereinbart und entsprechend in Abschnitt 4.2 eingefügt.

Allgemeine Überwachung der Dosierung

Der CHMP war der Ansicht, dass eine allgemeine Aussage über den Stellenwert der Überwachung bei der Bestimmung der Dosierung fehlte. Eine derartige Information entspricht der SmPC mehrerer Mitgliedstaaten.

Der CHMP war aufgrund der Tatsache besorgt, dass vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Hinblick auf Vorschläge für die Überwachung unterschiedliche Ansätze für Transplantationspopulationen und Nicht-Transplantationspopulationen vorgeschlagen und dabei Messungen der Blutwerte bei Indikationen außerhalb der Transplantation vernachlässigt wurden. Als Reaktion auf die Forderung des CHMP passte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Informationen an, indem er eine vorsichtige Empfehlung von Möglichkeiten zur Überwachung der Blutspiegel bei Indikationen außerhalb der Transplantation einfügte und die Praxisleitlinien für Transplantationsindikationen hervorhob. Dieser Ansatz war für den CHMP annehmbar, und es wurde der endgültige Wortlaut in den Abschnitten 4.2 und 4.4 entsprechend vereinbart.

Transplantationsindikationen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug für jeden Abschnitt zur Transplantation jeweils zwei unterschiedliche Wortlaute vor:

- *Transplantation solider Organe*

Auf der Grundlage des am häufigsten in den EU-Mitgliedstaaten genehmigten Wortlauts und der letzten Version des Stammdatenblatts des Unternehmens vom 13. Februar 2012 schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Wortlaut vor, der bereits in 13 EU-Mitgliedstaaten genehmigt ist.

In den ursprünglichen Studien zu Sandimmun wurden Anfangsdosen im Bereich von 14-18 mg/kg/Tag angewendet, welche anschließend auf eine Erhaltungsdosis im Bereich von 6-10 mg/kg/Tag reduziert wurden. Mit der Anwendung wurde innerhalb von 2-20 Stunden vor den Operationen begonnen. Auf der Grundlage der höheren C_{max}- und AUC-Werte, die mit Sandimmun Neoral im Vergleich zu Sandimmun erreicht wurden, waren die resultierenden individuell angepassten Dosen von Sandimmun Neoral im Vergleich zu Sandimmun im Durchschnitt niedriger. Somit stützt dies die niedrigeren Dosen, die für Sandimmun Neoral in der vorgeschlagenen SmPC vorgeschlagen wurden. Da es sich bei den Studien im ursprünglichen Dossier von Sandimmun um alte Studien handelt und folglich eine Dosierung auf der Grundlage dieser Daten im Vergleich zu den unterschiedlichen Transplantationsregimen, die heute angewendet werden, überholt ist, war der CHMP der Ansicht, dass bei der Dosierung auch die Überwachung der Ciclosporinspiegel im Blut richtungweisend sein sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Ansicht des CHMP zu und änderte den Wortlaut für die Dosierung in der Indikation Transplantation solider Organe entsprechend ab.

- *Knochenmarktransplantation*

Von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden umfassende Informationen vorgelegt, darunter die Dosierungen, welche in den klinischen Studien angewendet wurden, mit denen die Zulassung von Sandimmun und Sandimmun Neoral für die Indikation Knochenmarktransplantation gestützt wurde. Nach Prüfung des Datensatz gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die vorgeschlagene Dosierung für die Indikation Knochenmarktransplantation, die in 16 EU-Mitgliedstaaten genehmigt ist, annehmbar ist.

Indikationen außerhalb der Transplantation:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen neuen allgemeinen Wortlaut zur Einleitung des Abschnitts über Indikationen außerhalb der Transplantation sowie allgemeine Empfehlungen vor. Der CHMP stimmte zu, dass die Einfügung einer allgemeinen Information, die für alle diese Indikationen zutreffend ist, wichtig wäre. Allerdings war der CHMP der Ansicht, dass dieser Abschnitt um die Empfehlungen, weitere Kontrollen - beispielsweise der Leberfunktion, der Bilirubinwerte, der Serumelektrolyte und des Blutdrucks - durchzuführen und eine mittels zuverlässiger und reproduzierbarer Verfahren bestimmte glomeruläre Filtrationsrate gegenüber Serumkreatinin vorzuziehen, ergänzt werden sollte. Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass ergänzend zu einer engmaschigeren Überwachung der Nierenfunktion eine gelegentliche Kontrolle der Ciclosporinspiegel im Blut für diese Indikationen ebenso wichtig wäre. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen entsprechenden Wortlaut vor, um diese Empfehlungen entsprechend der Forderung des CHMP mit aufzunehmen.

Schließlich empfahl der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei Indikationen außerhalb der Transplantation aufgrund mangelnder Daten und des potenziellen Risikos für anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit einer intravenösen Anwendung eine orale Anwendung. Der CHMP stimmte dieser Empfehlung zu. Allerdings sollte im Fall einer länger anhaltenden Unfähigkeit, Ciclosporin oral einzunehmen, die intravenöse Anwendung von Ciclosporin in Erwägung gezogen werden, sofern darauf geachtet wird, dass eine angemessene intravenöse Dosis

angewendet wird. Dementsprechend wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diesbezüglich Punkts ein Wortlaut vorgeschlagen, der vom CHMP genehmigt wurde.

Neben diesem einleitenden Abschnitt zu den Indikationen außerhalb der Transplantation schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jeweils für alle einzelnen Indikationen außerhalb der Transplantation (d. h. primäre Uveitis, nephrotisches Syndrom, rheumatoide Arthritis, Psoriasis und atopische Dermatitis) eine Dosierung vor. Nach Bewertung des Vorschlags des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Antworten auf die Liste von Fragen (*LoQ*) und die Liste ungeklärter Fragen (*LoOI*) sowie in Anlehnung an die Erörterungen innerhalb des Ausschusses stimmte der CHMP einem entsprechenden harmonisierten Wortlaut für die in Abschnitt 4.2 angeführten Indikationen außerhalb der Transplantation zu.

Umstellung von Sandimmun auf Sandimmun Neoral

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen Wortlaut für Empfehlungen bezüglich des Wechsels zwischen Sandimmun und Sandimmun Neoral in Übereinstimmung mit dem in neun Ländern genehmigten Wortlaut vor. Da ein solcher Text nicht in den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen aller Länder enthalten ist und in einigen Ländern nur Sandimmun Neoral erhältlich ist, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Kürzung des vorgeschlagenen Texts vor. Der CHMP stimmte diesem Ansatz zu und dementsprechend wurde ein überarbeiteter Wortlaut vereinbart.

Wechsel zwischen oralen Formulierungen von Ciclosporin

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Wortlaut ist bereits in 24 Ländern genehmigt und in einigen anderen Ländern werden sehr ähnliche Informationen angeführt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass die in den vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen enthaltenen Informationen dem verschreibenden Arzt wichtige Hinweise für eine Optimierung der Patientenbehandlung liefern. Angesichts der Bedenken des CHMP überarbeitete und kürzte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den ursprünglich vorgeschlagenen Text allerdings und gelangte zu einem endgültigen Wortlaut, der vom CHMP befürwortet wurde.

Besondere Patientengruppen

Bezug nehmend auf den Abschnitt „Indikationen außerhalb der Transplantation“ schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ebenfalls für jede einzelne besondere Patientengruppe (d. h. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Kinder und Jugendliche, ältere Patienten) eine Dosierung vor. Nach Bewertung des Vorschlags des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Antworten auf die Liste von Fragen und die Liste ungeklärter Fragen sowie in Anlehnung an die Erörterungen innerhalb des Ausschusses stimmte der CHMP einem entsprechenden harmonisierten Wortlaut für den Abschnitt 4.2 in Bezug auf die besonderen Patientengruppen zu.

Art der Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug den Wortlaut für die orale Anwendung vor, der in 12 EU-Mitgliedstaaten genehmigt ist. Der vorgeschlagene Wortlaut war für den CHMP annehmbar.

Abschnitte 4.3 bis 4.9 – von „Gegenanzeigen“ bis „Überdosierung“

Der Ansatz, den der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wählte, um zu einem Vorschlag für eine im Hinblick auf die Abschnitte über die Sicherheit (Abschnitte 4.3 bis 4.9) harmonisierte SmPC zu gelangen, bestand darin, das zuletzt aktualisierte Stammdatenblatt von Sandimmun Neoral des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen vom 13. Februar 2012 (wie durch eine Prüfung von vorgelegten Altstudien und ermittelten Literaturhinweisen gerechtfertigt)

und das im Rahmen des letzten PSUR-13-Worksharing-Verfahrens (EE/H/PSUR/0007/001) beschlossene Sicherheitsprofil (CSP) als Basis zu verwenden.

Im Einklang mit der EU-Leitlinie über die Implementierung des Ergebnisses eines PSUR-Worksharing-Verfahrens beantragten die 29 EU-Mitgliedstaaten innerhalb eines 4-monatigen Zeitraums nach der Veröffentlichung des CSP eine Änderung, um das genehmigte CSP zu implementieren. Angesichts der Tatsache, dass zwischen den EU-Mitgliedstaaten im Februar 2011 über das PSUR-13-Worksharing-Verfahren harmonisierte Produktinformationen vereinbart worden waren, war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Ansicht, dass das genehmigte CSP vollständig (d. h. ohne weitere Änderungen) angewendet werden sollte. Im November 2011 wurde eine vollständige Überprüfung der Produktinformationen des Unternehmens (Stammdatenblätter für die Arzneimittel Sandimmun und Sandimmun Neoral) eingeleitet. Das Resultat dieser vollständigen Überprüfung war die Erstellung einer Endfassung beider Stammdatenblätter mit Freigabedatum 13. Februar 2012. In diesem Rahmen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein umfassender Vergleich zwischen den im Februar 2011 genehmigten Informationen des CSP und den sicherheitsrelevanten Abschnitten der neu veröffentlichten Stammdatenblätter durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die grundlegenden Sicherheitsinformationen der aktualisierten Stammdatenblätter weiterhin mit den vereinbarten Daten des CSP übereinstimmen, wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen neu in das Stammdatenblatt aufgenommene Sicherheitsinformationen vorgeschlagen, damit diese im vereinbarten CSP und folglich in den harmonisierten sicherheitsrelevanten Abschnitten der SmPC in der EU berücksichtigt werden. Somit basierten die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen für den sicherheitsrelevanten Abschnitt der SmPC auf dem vereinbarten CSP und wurden durch einige neu eingefügte Informationen aus der vollständigen Überprüfung der Produktinformationen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Stammdatenblätter) erweitert.

Der CHMP stimmte dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewählten Ansatz zu.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Wie oben dargelegt, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage der im Stammdatenblatt und CSP verwendeten Wortlaute für den o. g. Abschnitt einen entsprechenden Wortlaut vor.

Aufgrund des CYP3A4- und/oder Pgp-Hemmpotenzials von Ciclosporin ist die gleichzeitige Anwendung einiger HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) kontraindiziert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diskutierte die Notwendigkeit der Angabe einer Gegenanzeige von Cyclosporin im Zusammenhang mit Statinen sowie weiterer Gegenanzeigen im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln/pflanzlichen Stoffen.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Anwendung von Präparaten aus *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) bei der Behandlung von leichten Depressionen das potenzielle Risiko einer akuten Organabstoßung infolge einer Induktion durch Johanneskraut nicht aufwiegen könne und verlangte die Einfügung einer entsprechenden Gegenanzeige. Im Hinblick auf die HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine) kam der CHMP allerdings überein, dass eine strikte Gegenanzeige zwar nicht gerechtfertigt werden könne, jedoch die Informationen in Abschnitt 4.4 verschärft formuliert werden sollten. Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass Substrate für CYP3A4 und/oder P-gp, deren erhöhter Gehalt im Plasma mit ernststen Sicherheitsbedenken verbunden ist (z. B. Dabigatranetexilat, Bosentan, Aliskiren), nicht in Kombination mit Ciclosporin angewendet werden sollten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Einfügung der o. g. Gegenanzeige zu. Es wurde ein entsprechender Wortlaut vereinbart.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bezüglich der Abschnitte in Bezug auf *Medizinische Überwachung, Lymphome und sonstige Malignitäten, Geriatrie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie, Spezielle Hilfsstoffe* schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Wortlaut aus dem CSP als harmonisierten Text der SmPC vor. Der CHMP stimmte dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zu.

Für die Unterabschnitte über *Infektionen, Nieren- und Lebertoxizität, Überwachung der Ciclosporinspiegel bei Transplantationspatienten, Hypertonie, erhöhte Lipidwerte im Blut, abgeschwächte Lebendimpfstoffe und Wechselwirkungen* wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Wortlaute vorgeschlagen, die eingehend erörtert und auf Ersuchen des CHMP überdacht wurden.

Ähnlich wie bei Abschnitt 4.2 wurden die Wortlaute für jeden einzelnen Unterabschnitt über die unterschiedlichen Indikationen außerhalb der Transplantation erörtert und zwischen dem CHMP und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug Wortlaute für die Unterabschnitte *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln, Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, Arzneimittel, welche die Ciclosporinspiegel senken, Arzneimittel, welche die Ciclosporinspiegel erhöhen, Sonstige bedeutende Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, Empfehlungen, Kinder und Jugendliche* und *Sonstige bedeutende Wechselwirkungen mit Arzneimitteln* vor.

Mit Ausnahme des zusätzlichen Texts über Wechselwirkungen mit Bosentan/Ambrisentan und Anthracyclin-Antibiotika schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle Abschnitte den Wortlaut des CSP als harmonisierten Text der SmPC vor.

Der CHMP stimmte dem Wortlaut, den der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt vorschlug, nicht zu. Der CHMP unterbreitete dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen detaillierten Vorschlag für eine übersichtlichere Struktur und schlug entsprechende Textänderungen vor. Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem, detailliertere Informationen zu liefern, die für die Dosisanpassungen hilfreich sein könnten. Schließlich war der CHMP der Ansicht, dass weitere Ergänzungen der Liste interagierender Stoffe auf der Grundlage einer aktualisierten Untersuchung sinnvoll wären. Schließlich wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch ersucht, diesen Abschnitt durch Einfügung weiterer Informationen über das Hemmpotenzial von Ciclosporin auf andere Transporter außer P-gp zu aktualisieren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte die verlangten Daten und entsprechenden Erklärungen vor. Folglich wurde ein harmonisierter Wortlaut vereinbart.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen Wortlaut vor, dem der CHMP bis auf einen nebensächlichen Kommentar zustimmte, der anschließend vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt wurde. Es wurde ein entsprechender Wortlaut vereinbart.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, den Text der SmPC in Übereinstimmung mit dem vereinbarten CSP zu harmonisieren. Der CHMP stimmte dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zu.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug Wortlaute für die Unterabschnitte *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, Dosen/Nebenwirkungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Neoplasmen, Sonstige UAW aus der Erfahrung nach der Markteinführung* vor.

In Bezug auf den Unterabschnitt *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils* schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Einfügung einer kompletten Zusammenfassung der wichtigsten Nebenwirkungen vor, die im Rahmen klinischer Prüfungen am häufigsten berichtet wurden. Der CHMP stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Ergänzung zu.

In Bezug auf die Unterabschnitte *Dosen/Nebenwirkungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Neoplasmen, Sonstige UAW aus der Erfahrung nach der Markteinführung* schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, den harmonisierten Text der SmPC an das vereinbarte CSP anzugleichen. Der CHMP stimmte diesem Ansatz und den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechenden vorgeschlagenen Wortlauten zu.

Hinsichtlich des Wortlauts im Unterabschnitt *Tabellarische Zusammenfassung der UAW* überarbeitete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die gesamte Tabelle der UAW und änderte zahlreiche Häufigkeitsangaben. In den meisten Fällen beruhten die Änderungen auf der Tatsache, dass mehrere UAW aus nach der Zulassung erhobenen Daten hervorgegangen waren und ein Nenner für die Schätzung der Häufigkeit fehlte. Bei der Prüfung des Vorschlags des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der CHMP in Anbetracht der SmPC-Leitlinie der Auffassung, dass die Kategorie „*nicht bekannt*“ nur in Ausnahmefällen verwendet werden sollte, und ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, sich an die Klassifizierung gemäß dem CSP zu halten, es sei denn, er kann eine angemessene Begründung liefern. Konkret ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angesichts der Daten zu den Häufigkeiten von UAW im Rahmen klinischer Prüfungen, die Gründe für die Bestimmung unterschiedlicher Häufigkeiten im Vergleich zu denjenigen, die errechnet worden waren, anzuführen; dementsprechend wurden im Hinblick auf einige UAW, wie *Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Migräne, abdominale Beschwerden* und *Gingivahyperplasie*, Vorschläge gegeben. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen akzeptierte den Vorschlag, die vom CHMP aufgezeigten UAW zu ändern.

Es wurden ferner andere Änderungen vorgenommen, welche die vorgeschlagene Zurückstufung einiger Positionen umfassten. Der CHMP verlangte diesbezüglich Begründungen, die anschließend vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden. Darüber hinaus legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen – wie aufgefordert – dar, weshalb Konjunktivitis, Depression und Hörverlust nicht in der Tabelle der UAW angeführt wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen überarbeiteten Wortlaut vor, der vom CHMP befürwortet wurde.

Abschließend schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt zwei Ergänzungen in Form zweier neuer Unterabschnitte über *Akute und chronische Nephrotoxizität* und *Kinder und Jugendliche* vor. Diese Abschnitte waren nicht im CSP enthalten. Der CHMP war der Ansicht, dass die Einfügung des vorgeschlagenen Texts nötig sei, und stimmte deshalb den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlauten zu.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Wortlaut entsprach der Strategie, die insgesamt gewählt wurde, um einen harmonisierten Wortlaut auf der Grundlage der innerhalb der EU-Mitgliedstaaten am häufigsten genehmigten Produktinformationen vorzuschlagen. Der CHMP stimmte daher dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewählten Ansatz zu. Allerdings ist der CHMP der Ansicht, dass die Daten zur Anwendung bei Kindern mit nephrotischem Syndrom unter der Überschrift *Kinder und Jugendliche* angeführt werden sollten.

Diesem Punkt wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Rechnung getragen und es wurde ein Wortlaut vereinbart.

Darüber hinaus ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um eine eindeutige Begründung für die leicht voneinander abweichenden Beschreibungen im Abschnitt über die Pharmakokinetik zwischen der Fassung der SmPC von Sandimmun (sowohl zur oralen Anwendung als auch zur Injektion) und der von Sandimmun Neoral. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war damit einverstanden, dies zu korrigieren, und schlug einen Wortlaut für Sandimmun und Sandimmun Neoral vor, der für den CHMP annehmbar war.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug auf der Grundlage eines harmonisierten Texts, der bereits in 13 EU-Mitgliedstaaten genehmigt ist, Wortlaute für die Unterabschnitte *Resorption, Verteilung, Biotransformation, Elimination, Besondere Patientengruppen* und *Kinder und Jugendliche* vor. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Wortlaut entsprach der Strategie, die insgesamt gewählt wurde, um einen harmonisierten Wortlaut auf der Grundlage der innerhalb der EU-Mitgliedstaaten am häufigsten genehmigten Produktinformationen vorzuschlagen. Der CHMP befürwortete dies, verlangte jedoch einige Klarstellungen, die in der Folge vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit unterstützenden Daten geliefert wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterzog den gesamten Unterabschnitt einem Vergleich zwischen Sandimmun und Sandimmun Neoral. Dies wurde befürwortet, da es in den Staaten, in denen beide Formulierungen angewendet werden, von Bedeutung ist.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen Wortlaut vor, der abhängig von den Unterabschnitten in 18 bis 24 Mitgliedstaaten genehmigt wurde. Obwohl der vorgeschlagene Text bereits in den meisten EU-Mitgliedstaaten genehmigt ist, ist der CHMP der Ansicht, dass die Struktur des Textes etwas geändert werden müsste. Darüber hinaus ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, den Abschnitt über klinische Daten zur Sicherheit in Bezug auf die Entwicklung von Malignität zu streichen, da Ciclosporin aus nicht klinischer Sicht ein bekanntes Präparat ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen trug den vom CHMP aufgeworfenen Punkten Rechnung und schlug für diesen Abschnitt einen endgültigen Wortlaut vor, der vom CHMP genehmigt wurde.

Abschnitt 6.3 – Dauer der Haltbarkeit

Der CHMP ersuchte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen um Klarstellung der Unstimmigkeit im Hinblick auf die Dauer der Haltbarkeit, da er aufgrund der unterschiedlichen Angaben zur Dauer der Haltbarkeit besorgt war. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass die Angaben zur Dauer der Haltbarkeit nicht harmonisiert wurden, und schlug vor, für Sandimmun den sichersten Ansatz (Festlegung auf 36 Monate) und für Sandimmun Neoral die zuletzt herabgesetzte Dauer zu wählen, die in EU-Mitgliedstaaten im Zuge eines Änderungsverfahrens genehmigt wurde. Der CHMP stimmte dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu.

Abschnitt 6.4 - Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte, dass die Angabe der Lagerungsbedingungen in den SmPC von Sandimmun-Weichgelatine kapseln und –Trinklösungen bereits an die in der Leitlinie über die Angabe von Lagerungsbedingungen (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 vom 19. November 2007) dargelegten Anforderungen angepasst worden ist.

Darüber hinaus schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Verbesserung des Wortlauts im Abschnitt „*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*“ der SmPC für Sandimmun 50 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor, die ebenfalls mit der vorerwähnten Leitlinie im Einklang steht. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte, dass die Stabilitätsuntersuchungen unter Langzeitbedingungen bei 25 °C/60 %RH und auch die beschleunigten Stabilitätsprüfungen unter 40 °C/75 %RH durchgeführt wurden. Die Stabilitätsdaten zeigten unter diesen Prüfbedingungen, dass die Ergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllten und das Arzneimittel stabil ist. Daher behielt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Übereinstimmung mit der Leitlinie die Angabe „*Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich*“ in der SmPC und auf der Packungsbeilage bei.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen neuen Wortlaut vor, der vom CHMP genehmigt wurde.

Empfehlung

Nach Bewertung des Vorschlags des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Antworten auf die Liste von Fragen und die Liste ungeklärter Fragen sowie im Nachgang an die Erörterungen innerhalb des Ausschusses genehmigte und verabschiedete der CHMP harmonisierte Dokumentensätze der Produktinformationen für die verschiedenen Darreichungsformen von Sandimmun und zugehörige Bezeichnungen.

Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Sandimmun als günstig und die harmonisierten Produktinformationen für genehmigungsfähig.

Begründung der Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- die vom/von den Inhaber(n) der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Sandimmun und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.