

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit
érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A Sandimmun és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Sandimmun a ciklosporin olaj-alapú formája. A ciklosporin erős immunszuppresszív szer, amely szolid emberi szerv- és csontvelő-transzplantáció esetén alkalmazható a graftkilökődés megelőzése érdekében és a graft-versus-host betegség (Graft Versus Host Disease, GVHD) kezelésében. A ciklosporin továbbá különböző olyan betegségek esetén alkalmazható, amelyek ismertén autoimmun eredetűek, vagy annak tekinthetők (endogén uveitis, nephrosis szindróma, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopiás dermatitis).

A Sandimmun-hoz (a ciklosporin olaj-alapú formája) képest a Sandimmun Neoral (mikroemulziós gyógyszerforma) a ciklosporin expozíció jobb dózis linearitását biztosítja, kiszámíthatóbb abszorpcióval rendelkezik, illetve hatását az egyidejű táplálékbevitel és a napi ritmus kevésbé befolyásolja. Összességükben ezek a tulajdonságok a ciklosporin farmakokinetikai tulajdonságainak alacsonyabb betegen belüli variációjához, illetve a mélyponti koncentrációk és a teljes expozíció közötti erősebb korrelációjához vezetnek. Az említett előnyöknek köszönhetően a Sandimmun Neoral étkezéstől függetlenül alkalmazható. Ezenkívül a Sandimmun Neoral esetében a ciklosporin expozíciója egyenletesebb a nap folyamán, illetve napról napra fenntartó adagolás mellett.

A Sandimmun Neoral-t először 1993 februárjában jegyezték be Németországban. Az EU-ban 10 mg-os, 25 mg-os, 50 mg-os és 100 mg-os lágyzselatin kapszula, illetve 100 mg/ml belsőleges oldat formájában áll rendelkezésre. A Sandimmun Neoral regisztrációja az először 1982 decemberében Svájcban bejegyzett, olaj-alapú gyógyszerformával (Sandimmun) végzett hatásossági és biztonságossági klinikai vizsgálatok eredményei alapján történt. A regisztráció alátámasztására a Sandimmun Neoral gyógyszerrel további farmakokinetikai és farmakodinámiai vizsgálatokat, valamint nem klinikai vizsgálatokat is végeztek.

A Sandimmun és a Sandimmun Neoral bejegyzésére az Európai Unióban (EU) nemzeti eljárások keretében került sor. A Sandimmun Neoral lágyzselatin kapszula (10 mg, 25 mg, 50 mg, illetve 100 mg) és belsőleges oldat (100 mg/ml) formájában kapható. A Sandimmun gyógyszer Sandimmun lágyzselatin kapszula (25 mg, 50 mg, illetve 100 mg), Sandimmun belsőleges oldat (100 mg/ml) és Sandimmun oldatos infúzióhoz való koncentrátum (50 mg/ml) formájában kapható. Nem minden hatáserősség és gyógyszerforma került bejegyzésre minden országban. Ezenkívül nem minden javallatot hagytak jóvá minden országban.

2010 októberében a Sandimmun Neoral felvételle került azon gyógyszerek listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMD(h)) kérésének megfelelően, a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésével összhangban. Mivel a Sandimmun Neoral (és kapcsolódó nevek) engedélyezését illetően a tagállamok nemzeti szinten egymástól eltérő döntéseket hoztak, az Európai Bizottság értesítette az EMA/CHMP titkárságát egy, a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikkének (2) bekezdése szerinti hivatalos beterjesztésről, amely a Sandimmun Neoral nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírásai közötti eltérések EU-n/EGT-n belüli megszüntetését célozza.

• Klinikai aspektusok

A harmonizált alkalmazási előírás kialakításához a forgalomba hozatali engedély jogosultja felhasználta a legtöbb tagállamban az alkalmazási előírásokban jellemzően használt szövegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a Sandimmun Neoral-ra vonatkozóan (2012. február 13-án) készített törzsadatlapot (Core Data Sheet, CDS), a benyújtott korábbi vizsgálati eredményeket, illetve szakirodalmi hivatkozásokat is. Figyelembe vették továbbá a 13-as, utolsó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) munkamegosztási eljárásából (EE/H/PSUR/0007/001) származó egyeztetett alaphatóságossági profilt (Core Safety Profile, CSP) és a 45. cikk szerinti

gyermekgyógyászati eljárásból származó nyilvános mellékhatás-összesítést (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

A terméktájékoztató alábbi, eltéréseket mutató részeit vették figyelembe:

4.1 pont - Terápiás javallatok

A transzplantációra vonatkozó javallatok

- *Szolid szervtranszplantáció:*

A fentiekben említett általános stratégiával összhangban a forgalomba hozatali engedély jogosultja a javallatok olyan megfogalmazását javasolta, amelyet már 21 európai nemzeti címkeszöveg esetében jóváhagytak.

A CHMP megkérdőjelezte a forgalomba hozatali engedély jogosultjának indoklását a javallatban szereplő konkrét szervtranszplantációk felsorolására vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP bizottsággal abban, hogy a 4.1 pontban nem kell megemlíteni konkrét szervtranszplantációkat, kivéve, amelyeknél a gyógyszer nem alkalmazható. A szöveget ennek megfelelően módosították.

A szervkilöködés tekintetében a CHMP által jelzett legfontosabb aggályok a takrolimuszról való áttérésre, a humorális kilöködések ciklosporinnal történő kezelésére és a krónikus allograft sérülésre vonatkoztak, mivel ezt krónikus rejekciónak tekintették. A CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy összesítse az egyéb immunszuppresszív szerekkel, tehát nem csupán a takrolimusszal előforduló kilöködés esetén ciklosporinra történő áttéréssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendezte az említett aggályokat; a benyújtott adatok alapján a CHMP megegyezett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy kilöködés esetén a legelterjedtebb gyakorlat egy másik szerre való áttérés. Végül a „*celluláris*” rejekció kifejezés befoglalásának megbeszélésére is sor került, mivel a humorális rejekció epizódok diagnózisa igen vitatott. A CHMP azon a véleményen van, hogy a CNI hatásmechanizmusa alapján a Sandimmun szervkilöködés kezelésére történő bevezetése a legmegfelelőbb a celluláris, és nem a humorális rejekció esetén. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetért a CHMP álláspontjával. A javasolt szöveget ennek megfelelően módosították és egyeztetették.

- *Csontvelő-transzplantáció*

Norvégia kivételével valamennyi tagállam jóváhagyta a csontvelő-transzplantáció és a GVH betegség javallatát.

A ciklosporin hatékonyságát nyolc, Európában és az USA-ban összesen 227 beteg bevonásával végzett vizsgálatban igazolták csontvelő-transzplantáció esetén. Hét vizsgálatot graft-versus-host (GVH) betegség megelőzésével, egy vizsgálatot pedig az akut GVH betegség kezelésével kapcsolatban végeztek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint a ciklosporin csontvelő-transzplantáció és GVH betegség esetén mutatott hatékonyságát az eredeti forgalomba hozatali engedélyben szereplő adatok, a közzétett klinikai vizsgálatok és a kiterjedt klinikai alkalmazás megfelelően igazolták.

A CHMP azonban megkérdőjelezte a ciklosporin előny-kockázat profilját „*a csontvelő-transzplantációt követő graftkilöködés megakadályozásában*”: a CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson be olyan adatokat, amelyek igazolják a ciklosporin kedvező előny-kockázat profilját az összeget beépülési/kilöködési gyakorisága tekintetében a kondicionáló kezelés előny-kockázat profilján túlmenően. Válaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy a ciklosporin esetében az említett vizsgálatokból és a kiterjedt klinikai gyakorlatból származó adatok alátámasztják a „*Graftkilöködés megelőzése*” javallatát. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával.

Ezenkívül a CHMP a nem mieloablatív összejtátültetést követő graftkilöködés megelőzése tekintetében is kérte a ciklosporin előny-kockázat profiljának tisztázását; a CHMP megvizsgálta a forgalomba

hozatali engedély jogosultjának álláspontját, és úgy vélte, hogy a ciklosporin javallatában nem kell külön feltüntetni, hogy mieloablatív vagy nem mieloablatív őssejtátültetésről van szó.

Végül a CHMP annak egyeztetését is kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultjától, hogy át kell-e írni a „csontvelő-transzplantáció” címet „allogén őssejtátültetés”-re, vagyis az őssejt (a nem gazdától eltérő) és a blasztok forrásától függetlenül. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendezte a CHMP által jelzett aggályokat; a CHMP azon a véleményen van, hogy a klinikai tapasztalat alátámasztja a javallat javasolt kiegészítéseit. A szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

- Sandimmun és kapcsolódó nevek 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A CHMP megállapította, hogy a Sandimmun és kapcsolódó nevek 50 mg/ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum forgalomba hozatali engedélyét kizárólag a fentiekben említett transzplantáció javallatokra adták ki (nevezetesen a szolid szervtranszplantációra és a csontvelő-transzplantációra). Ezt ennek a 30. cikk szerinti eljárásnak a keretében is igazolták.

Nem transzplantációra vonatkozó javallatok

- *Endogén uveitis*

A forgalomba hozatali engedély által az uveitis és a Behcet uveitis esetében javasolt javallat szövegét 14 EU-tagállamban jóváhagyták.

Elvégezték a nagy piacokra (mint Franciaország, USA és az Egyesült Királyság) vonatkozó, eredeti Sandimmun dossziék vizsgálatát, amelyek a 15 globális vizsgálat klinikai eredményeit is tartalmazzák. A vizsgálat alapjául a Sandimmun dossziéját használták, mivel a ciklosporin új gyógyszerformájának (Sandimmun Neoral) jóváhagyását alátámasztó dosszié egy olyan farmakokinetikai értékelésen alapult, amely kimutatta a ciklosporin két formája (olaj-alapú, illetve mikroemulziós gyógyszerforma) közötti egyenértékűséget. Az EU-beli forgalomba hozatali engedély megújításakor bemutatott vizsgálatokat szintén összesítették és megvizsgálták.

1987-ben, a ciklosporin olaj-alapú formája (Sandimmun) benyújtásának időpontjában rendelkezésre állt az endogén uveitisre vonatkozó klinikai adatok átfogó összefoglalója (Nussenblatt 1987). A ciklosporin hatékonyságát kétféle vizsgálatban, nyílt, illetve kontrollált vak vizsgálatban értékelték a súlyos, látást veszélyeztető, középső és hátsó uveitis kezelésében.

A CHMP megállapította, hogy a jelentések szerint a ciklosporin-kezelés a betegek többségének előnyére vált. Bár egyes betegek tapasztaltak mellékhatásokat, többnyire nefrotoxicitást, hipertóniát és anyagcserezavarokat, a CHMP megállapította, hogy ezek a mellékhatások jól ismertek és dóziszfüggő módon kezelhetők.

A rendelkezésre bocsátott, illetve az egyéb közzétett adatok alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a ciklosporin előny-kockázat profilja pozitív az endogén refrakter uveitis (beleértve a Behcet uveitist is) kezelésében.

A CHMP további kérdéseket vetett fel a Behcet-kór ciklosporinnal történő kezelése esetén a neurológiai megnyilvánulások súlyosbodásának kockázatával kapcsolatban. A szakirodalom és az alátámasztó adatok alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja azon a nézeten van, hogy a bemutatott adatok alátámasztják a javallat pozitív előny-kockázat profilját, míg a ciklosporin használatát mind a nem fertőző uveitis, mind a Behcet-kór szemmel kapcsolatos tünetei szisztémás kezelésében javasolja azoknál a betegeknél, akiknél nem fordulnak elő neurológiai tünetek. A szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

- *Nephrosis szindróma (NSZ)*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a nephrosis szindróma esetén javasolt javallat szövegét 16 EU-tagállamban hagyták jóvá.

A Sandimmun (a ciklosporin olaj-alapú gyógyszerformája) hatékonyságát 4 randomizált, kontrollált vizsgálatban, illetve 5 nem kontrollált vizsgálatban mutatták ki. Az említett 9 klinikai (kontrollált és nem kontrollált) vizsgálat eredményeit összesítve elemezték. A 9 vizsgálattal párhuzamosan végzett, 2 kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatot és 1 multicentrikus vizsgálatot, amely a ciklosporint és a ciklofoszfamidot hasonlította össze a szteroidokkal szembeni rezisztenciát mutató betegeknel, idő előtt meg kellett szakítani az olyan erre alkalmas betegek hiánya miatt, akik hozzájárultak volna a placebóval vagy a citosztatikus szerrel történő kezeléshez.

A kontrollált, illetve a nem kontrollált vizsgálatokból származó gyermekgyógyászati adatokat szintén rendelkezésre bocsátották. „Gyermekek” azok a betegek minősülnek, akik az adatok benyújtása időpontjában legfeljebb 17 évesek voltak.

A fenti adatok fényében a CHMP úgy vélte, hogy a Sandimmun (a ciklosporin olaj-alapú formája) hatékonyságát 4 randomizált, kontrollált vizsgálatban, 5 nem kontrollált vizsgálatban, valamint gyermekeken végzett vizsgálatokban igazolták. Ezenkívül a nemrégiben végzett vizsgálatok megerősítették a Sandimmun kedvező hatását a nephrosis szindróma különböző formáiban szenvedő gyermekeknel és felnőtteknel.

Mindemellett a CHMP aggályoknak adott hangot azzal kapcsolatban, hogy a jelenlegi javallat túl tág, mivel a másodlagos glomerulonephritis esetén történő alkalmazás igen vitatott. Ezért a CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy minden nephrosis betegség esetében erősítse meg a készítmény pozitív előny-kockázat profilját, kivéve az elsődleges minimálisan változó glomerulonephritist, az elsődleges fokális szegmentális glomerulosclerosist, illetve az elsődleges membranous glomerulonephritist. A CHMP azon a nézeten van, hogy a javallatot az elsődleges glomerulonephritis esetekre kell korlátozni, amint azt a fenti rész is leírja. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP véleményével, és a szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

- *Rheumatoid arthritis (RA)*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a rheumatoid arthritis esetén javasolt javallat szövegét 13 EU-tagállamban hagyták jóvá.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a javasolt javallatot a következő adatok alapján indokolta meg: az aktív rheumatoid arthritis esetén végzett kezdeti kísérleti vizsgálatban 10 mg/kg/nap dózist alkalmaztak, vagyis a szolid szervtranszplantáció esetén akkoriban alkalmazott dózis felét. Az ígéretes előnyökkel szemben ott van a vesefunkció zavar és a hipertónia. Következésképpen a kisebb dózisokkal végzett vizsgálatokban jobb előny-kockázat profilt mutattak ki. Az európai kontrollált, kettős-vak vizsgálatokban 5 mg/kg/nap dózist alkalmaztak, amelyek lehetővé tették a dózis lefelé történő titrálását a legnagyobb tolerált dózis megállapítása érdekében. A kritikus küszöbértéket meghaladó vesefunkció zavar, amit a kreatininszint kiinduláshoz viszonyított 30-50%-os növekedéseként határoztak meg, nem volt annyira jelentős probléma, ha a kezelést 2,5 mg/kg/nap dózissal kezdték meg. A kontrollcsoportok placebót, azatioprint vagy D-penicillamint kaptak. Ezek az adatok és a ciklosporinnal egyéb, transzplantációt nem igénylő betegségek esetén szerzett tapasztalatok segítettek az USA-ban és Kanadában, súlyos RA-ban szenvedő betegeken végzett négy kísérleti, placebo-kontrollos, kettős-vak Sandimmun (SIM) vizsgálat megtervezésében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ismertette az USA-ban és Kanadában, illetve az Európában végzett klinikai vizsgálatok hatékonysági eredményeit.

A rheumatoid arthritis jóváhagyott terápiás javallat minden EU-tagállamban. A ciklosporint átfogóan tanulmányozták több klinikai vizsgálatban, amelyeket olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végeztek, akiknél a hagyományos kezelés hatástalan vagy nem megfelelő volt; továbbá a ciklosporinnak ezen javallat esetén történő alkalmazásával kapcsolatban számos közzétett vizsgálatban is értékelték. A CHMP azon a véleményen van, hogy a rendelkezésre álló adatok megerősítik a ciklosporin alkalmazását a következő javallatban: „*Súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelése.*”

- *Psoriasis*

A psoriasis minden EU-tagállamban jóváhagyott terápiás javallat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a psoriasisban kapcsolatban benyújtott klinikai adatok átfogó összefoglalása és referenciák alapján a CHMP elfogadhatónak tartja a forgalomba hozatali engedély jogosultjának érvelését, ezért egyetért a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveggel.

- *Atopiás dermatitis*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő szöveget javasolta erre a javallatra: „*A Sandimmun súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegeknél javallott abban az esetben, ha szisztémás kezelésre van szükségük.*” A forgalomba hozatali engedély jogosultja által az atopiás dermatitis esetén javasolt javallat szövegét 15 EU-tagállamban hagyták jóvá.

A ciklosporin több, atopiás dermatitisben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban értékelték, bár a modern kritériumok alapján ezek a vizsgálatok kisebbnek minősülnek. 15 EU-tagállamban már pontosan ez a javasolt címkeszöveg létezik, ahol pedig nem, az eltérések jelentéktelennek tekinthetők. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az atopiás dermatisszel kapcsolatban benyújtott klinikai adatok átfogó összefoglalása és referenciák alapján a CHMP elfogadhatónak tartja a forgalomba hozatali engedély jogosultjának érvelését, és egyetért a fentiekben megadott szöveggel.

- *Aplasztikus anémia*

Az aplasztikus anémia javallatát csak Franciaországban hagyták jóvá. Amint azt az eljárás előtti, 2011. július 27-én tartott találkozó jegyzőkönyve is tartalmazza, a címkeszövegek harmonizációjának kérdésében az Ügynökség egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy az alkalmazási előírásnak azt a szövegét kell használni, amely a tagállamok többségében használt szövegben, a Sandimmun és a Sandimmun Neoral törzsadatlapjában közös, illetve amit a korábbi vizsgálatok és a szakirodalmi hivatkozások áttekintése is alátámaszt.

Ezzel a megállapodással összhangban a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem foglalta bele az aplasztikus anémia javallatát a Sandimmun és a Sandimmun Neoral harmonizált címkeszövegébe, mivel ezt a javallatot a 27 tagállam közül csak egyben hagyták jóvá, és nem szerepel a Sandimmun és a Sandimmun Neoral törzsadatlapjában. A CHMP támogatja ezt a javaslatot.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

Ez a pont mind általános részeket, mind külön alpontokat tartalmaz minden egyes javallat esetében. A következő rész alpontonként tekinti át az egész 4.2 pontot.

Adagolás:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő szöveget javasolta az adagolásra: „*Az orális alkalmazásra megadott dózistartomány kizárólag iránymutatásként használható. A Sandimmun napi dózisát mindig két részre osztva kell alkalmazni.*” A forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon kijelentését, miszerint „*Az orális alkalmazásra megadott dózistartomány kizárólag iránymutatásként használható*”, a CHMP is jóváhagyta. „*A Sandimmun napi dózisát mindig két részre osztva kell alkalmazni*” kijelentést azonban csak részben hagyta jóvá a CHMP, mivel a „*mindig*” szót ki kell hagyni (néhány esetben napi háromszori alkalmazásra lehet szükség).

Ezenkívül a CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy az alkalmazási előírásban tüntesse fel, hogy a Sandimmun/Sandimmun Neoral készítményt táplálékkal vagy anélkül kell alkalmazni, illetve hogy a készítményt az egyidejű táplálékbeviteltől függetlenül lehet-e alkalmazni. A ciklosporin szűk terápiás ablakát szem előtt tartva, a CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy vizsgálja meg a ciklosporin bevitelt az egyénen belüli variáció csökkentése érdekében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy a táplálék befolyásolja a ciklosporin felszívódását mind a Sandimmun, mind (bár kisebb mértékben) a Sandimmun Neoral gyógyszerforma esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában

kifejtette, hogy az abszolút változás csekélynek tekinthető, de a ciklosporin szűk terápiás ablakának fényében ajánlatos lenne standardizált táplálékbevitelt előírni az egyéni belüli variáció csökkentése érdekében. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a szöveg felülvizsgálatába, és a Sandimmun következetes séma szerinti alkalmazását javasolja a napszakra és az étkezésekre vonatkozóan az alábbiak szerint: „*A Sandimmun/Sandimmun Neoral napi dózisát a nap folyamán mindig két egyenlő részre osztva, ugyanabban a napszakban (vagyis reggel és este) kell alkalmazni. A Sandimmun-t a napszakra és az étkezésekre vonatkozóan következetes séma szerint ajánlatos alkalmazni.*” Ezt a szöveget a CHMP elfogadta.

Végül, annak alapján, hogy a ciklosporin súlyos biztonsági problémákkal társuló, erős hatóanyag, a CHMP azon a véleményen volt, hogy az Adagolás részben egyértelműen jelezni kell, hogy a Sandimmun/Sandimmun Neoral csak szakemberek által az adott terápiás területen alkalmazható termék; az általános megfogalmazás jóváhagyásra került, és ennek megfelelően belefoglalták a 4.2 pontba.

Az adagolás általános monitorozása.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy hiányzik egy, az adagolás alakításában a monitorozás jelentőségére vonatkozó általános utalás. Ez a típusú tájékoztatás összhangban van számos tagállam elfogadott alkalmazási előírásaival.

A CHMP aggodalmát fejezte ki azzal kapcsolatban, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja a transzplantációra szoruló, illetve a transzplantációt nem igénylő populációk esetében a monitorozás különböző megközelítését javasolta, figyelmen kívül hagyva a vérkoncentráció értékének mérését a transzplantáció nélküli javallatok esetében. A CHMP kérésére reagálva a forgalomba hozatali engedély jogosultja kiegészítette a tájékoztatást a vérkoncentrációk monitorozására vonatkozó körülmények hivatkozással a nem transzplantációra vonatkozó javallatok esetében, és hangsúlyozta a gyakorlati protokollok jelentőségét a transzplantációra vonatkozó javallatokban. Ezt a megközelítést a CHMP elfogadhatónak találta, és a 4.2 és 4.4 pontokban szereplő szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

A transzplantációra vonatkozó javallatok:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két különböző szöveget javasolt a transzplantációra vonatkozó egyes bekezdésekre:

- *Szolid szervtranszplantáció*

Az EU-tagállamokban leggyakrabban elfogadott szöveg és a vállalati törzsadatlap (CDS) legújabb, 2012. február 13-i változata alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan szöveget javasolt, amelyet már 13 tagállamban jóváhagytak.

Az eredeti Sandimmun vizsgálatokban a 14-18 mg/kg/nap tartományba tartozó kezdeti dózisokat használták, amelyeket később a 6-10 mg/kg/nap tartományba tartozó fenntartó dózissá csökkentettek. Az alkalmazást 2-20 órával a műtét előtt kezdték meg. A Sandimmun-hoz viszonyítva a Sandimmun Neoral-lal elért magasabb C_{max} és AUC értékek alapján az egyéni Sandimmun Neoral dózisok általában alacsonyabbak voltak, mint a Sandimmun esetében. Ez tehát alátámasztja a Sandimmun Neoral javasolt alkalmazási előírásában ajánlott alacsonyabb dózisokat. Mindemellett, mivel az eredeti Sandimmun dossziében leírt vizsgálatok régiek, és ezért az említett adatokon alapuló adagolás elavult a manapság használt különböző transzplantációs eljárásokkal összehasonlítva, a CHMP azon az állásponton volt, hogy az adagolást a ciklosporin vérkoncentrációja szerint kell alakítani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett a CHMP véleményével, és ezért ennek megfelelően módosította a szolid szervtranszplantáció esetén alkalmazott adagolás szövegét.

- *Csontvelő-transzplantáció*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kiterjedt tájékoztatást nyújtott, beleértve a klinikai vizsgálatokban használt dózisokat is, amelyek megerősítették a Sandimmun és a Sandimmun Neoral

jóváhagyását a csontvelő-transzplantáció javallata esetén. Az adatok áttekintése után a CHMP elfogadhatónak találta a csontvelő-transzplantáció esetén javasolt adagolást, amelyet 16 EU-tagállamban is jóváhagytak.

Nem transzplantációra vonatkozó javallatok:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja új általános szöveg bevezetését javasolta a nem transzplantációra vonatkozó javallatok esetében, mint általános javaslatokat. A CHMP egyetértett azzal, hogy fontos olyan általános tájékoztatást bevezetni, amely minden javallatra alkalmazható. Mindemellett a CHMP úgy vélte, hogy ezt a bekezdést ki kell egészíteni azzal, hogy további ellenőrzésekre (például a májfunkció, a bilirubinszint, a szérum elektrolitok és a vérnyomás) van szükség, és azzal, hogy lehetőleg glomeruláris filtrációs rátát kell használni, amelyet egy megbízható és megismételhető módszerrel kell meghatározni, és nem a szérum kreatininszint alapján. Ezenkívül a vesefunkció monitorozásának megerősítése mellett a CHMP azon az állásponton volt, hogy a ciklosporin vérkoncentrációjának esetenkénti monitorozása szintén fontos a szóban forgó javallatok esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ennek megfelelő szöveget javasolt az említett javaslatok belefoglalása érdekében, ahogyan azt a CHMP kérte.

Végül a forgalomba hozatali engedély jogosultja a nem transzplantációra vonatkozó javallatok esetében orális alkalmazást javasolt az adatok hiánya és az intravénás alkalmazásnál jelzett anafilaxiás reakciók lehetséges kockázata miatt; ezt a CHMP is elismerte. Ennek ellenére, ha az orális ciklosporin hosszabb ideig nem alkalmazható, meg kell fontolni az intravénás ciklosporin alkalmazását, feltéve, hogy gondoskodnak a megfelelő intravénás dózis alkalmazásáról. Ezért az ügy rendezése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolt egy szöveget, amelyet a CHMP is jóváhagyott.

A nem transzplantációra vonatkozó bevezető bekezdés mellett a forgalomba hozatali engedély jogosultja minden nem transzplantációra vonatkozó javallat (pl. endogén uveitis, nephrosis szindróma, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopiás dermatitis) esetében tett javaslatot az adagolásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslat értékelése, illetve a LoQ-nak és a LoOI-nek adott válaszok alapján, a bizottsággal folytatott megbeszélések után, a CHMP jóváhagyta a 4.2 pont ennek megfelelő harmonizált szövegét a nem transzplantációra vonatkozó javallatokra.

A Sandimmun-ról a Sandimmun Neoral-ra történő áttérés

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a Sandimmun-ról a Sandimmun Neoral-ra történő áttéréssel kapcsolatos javaslatok megfogalmazására vonatkozóan a 9 országban jóváhagyott szöveggel összhangban. Mivel nem minden ország nemzeti címkeszövege tartalmazza ezt a szöveget, és néhány országban csak a Sandimmun Neoral áll rendelkezésre, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a javasolt szöveg lerövidítését javasolta. A CHMP egyetértett ezzel a megközelítéssel, és ennek megfelelően jóváhagyta a módosított szöveget.

Orális ciklosporin gyógyszerformák közötti váltás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget már 24 országban jóváhagyták, és számos egyéb országban nagyon hasonló tájékoztatást használnak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a javasolt harmonizált címkeszövegben szereplő tájékoztatás fontos információkkal szolgál a felíró orvos számára a betegek kezelésének optimalizálása érdekében. A CHMP által megfogalmazott aggályok fényében azonban a forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította és lerövidítette az eredetileg javasolt szöveget, kialakítva ezáltal a végleges szöveget, amelyet a CHMP is jóváhagyott.

Különleges betegcsoportok

Hasonlóképpen, a „nem transzplantációra vonatkozó javallatok” rész tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja minden különleges betegcsoport (pl. vese- illetve májkárosodásban szenvedő betegek, gyermekek, idősek) esetében javaslatot tett az adagolásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslat értékelése, illetve a LoQ-nak és a LoOI-nek adott válaszok

alapján, a bizottsággal folytatott megbeszélések után, a CHMP jóváhagyta a 4.2 pont ennek megfelelő harmonizált szövegét a speciális betegpopulációkra.

Az alkalmazás módja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett az orális alkalmazás módjára vonatkozó szövegre, amelyet 12 EU-tagállamban jóváhagytak. A CHMP a javasolt szöveget elfogadhatónak tartotta.

4.3 - 4.9 pontok – Az „Ellenjavallatok” ponttól a „Túladagolás” pontig

Az alkalmazási előírás biztonságra vonatkozó részeinek (4.3-4.9 pont) javasolt harmonizálása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja által alkalmazott megközelítés alapja a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a Sandimmun Neoral-ra vonatkozóan legutóbb (2012. február 13-án) frissített törzsadatlap (Core Data Sheet, CDS) (amelyet a benyújtott hagyományos vizsgálatok és az azonosított szakirodalmi hivatkozások áttekintése is alátámasztott), illetve a 13-as munkamegosztási eljárás utolsó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéséből (PSUR) származó végleges alapbiztonsági profil volt (EE/H/PSUR/0007/001).

A munkamegosztási eljárásból származó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) eredményeinek végrehajtására vonatkozó uniós iránymutatás szerint a 29 EU-tagállam a biztonságossági alaprofil kiadásától számított 4 hónapon belül benyújtotta az egyeztetett biztonságossági alaprofil végrehajtását célzó módosítást. Figyelembe véve, hogy 2011 februárjában az EU-közösség egy harmonizált címkeszöveget egyeztetett a 13-as PSUR munkamegosztási eljárás segítségével, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának álláspontja az volt, hogy teljes egészében az egyeztetett biztonságossági alaprofil kellene használni (vagyis további módosítások nélkül). 2011 novemberében kezdeményezték a vállalat címkeszövegeinek (Sandimmun és Sandimmun Neoral törzsadatlap) teljes körű felülvizsgálatát. Ennek eredményeként mindkét törzsadatlapot véglegesítették, és a közzététel időpontját 2012. február 13-ra tűzték ki. Ezzel összefüggésben a forgalomba hozatali engedély jogosultja részletesen összehasonlította a 2011 februárjában egyeztetett biztonságossági alaprofil és az újonnan közzétett törzsadatlapok biztonságra vonatkozó részeit. Ennek biztosítása érdekében, hogy a frissített törzsadatlapok biztonságosságra vonatkozó alapadatai továbbra is összhangban legyenek az egyeztetett biztonságossági alaprofillal, a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta az adatlapba újonnan bekerült biztonsági tájékoztatásnak az egyeztetett biztonságossági alaprofilba, és így a harmonizált uniós alkalmazási előírás biztonságossággal összefüggő részeibe történő belefoglalását. Következésképpen a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az alkalmazási előírás biztonságosságra vonatkozó részéhez javasolt harmonizált címkeszöveg az egyeztetett biztonságossági alaprofilon alapult, és kiegészült a forgalomba hozatali engedély jogosultja címkeszövegeinek (törzsadatlapok) teljes körű felülvizsgálatából származó, újonnan hozzáadott információkkal is.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által használt megközelítéssel.

4.3 pont – Ellenjavallatok

A fentieknek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő szöveget javasolta az említett bekezdés esetében a törzsadatlap és a biztonságossági alaprofil szövege alapján.

A ciklosporin ellenjavallt néhány HMG-CoA-reduktáz inhibitor (sztatin) esetében a ciklosporin CYP3A4-t és/vagy Pgp-t gátló potenciálja miatt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megtárgyalta a sztatinok ellenjavallatának, illetve egyéb gyógyszerek/növényi készítmények ellenjavallatának szükségességét a ciklosporin alkalmazása esetén.

A CHMP úgy vélte, hogy a Hypericum perforatum-ot (orbáncfű) tartalmazó termékeknek az enyhe depresszió kezelésében történő alkalmazása nem ellensúlyozta az orbáncfű indukció által okozott akut szervkilökődés lehetséges kockázatát; a CHMP egy ennek megfelelő ellenjavallat bevezetését kérte. A

HMG CoA redukáz inhibitorok (sztatinok) tekintetében azonban a CHMP egyetértett azzal, hogy nincs szükség szigorú ellenjavallatra, de a 4.4 pont szövegét szigorítani kell. Ezenkívül a CHMP úgy vélte, hogy a CYP3A4 és/vagy P-gp szubsztrátumokat, illetve azokat, amelyek esetében a megnövekedett plazmakoncentrációk súlyos biztonsági aggályokkal társulnak, nem szabad ciklosporinnal kombinálni (pl. dabigatrán etexilát, bozentán, aliskiren). A forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a fentiekben említett ellenjavallatnak a szövegbe való belefoglalásába. A szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ami az *Orvosi felügyelet, Lymphomák és egyéb rosszindulatú elváltozások, Geriátria, Hyperkalaemia, Hypomagnesaemia és hyperuricaemia, Különleges segédanyagok* bekezdéseket illeti, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a biztonságossági alapprofil szövegét javasolta a harmonizált alkalmazási előírás szövegének. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveggel.

Ami a *fertőzésekről, vese- és májtoxicitásról, a ciklosporinszintnek a szervtranszplantáción átesett betegeknel történő monitorozásáról, a hipertóniáról, a vér emelkedett lipidszintjeiről, az élő attenuált vakcinákról és a kölcsönhatásokról* szóló részt illeti, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget a CHMP kérésére részletesen megtárgyalták és felülvizsgálták.

A 4.2 ponthoz hasonlóan, a különböző nem transzplantációra vonatkozó javallatok egyes alpontjainak szövegét a CHMP és a forgalomba hozatali engedély jogosultja megbeszélte és egyeztetette.

4.5 pont - Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a következő alpontok szövegére: „*Kölcsönhatások táplálékokkal, Gyógyszerkölcsönhatások, A ciklosporinszintet csökkentő gyógyszerek, A ciklosporinszintet növelő gyógyszerek, Egyéb fontos gyógyszerkölcsönhatások, Ajánlások, Gyermekepopuláció, illetve Egyéb fontos gyógyszerkölcsönhatások.*”

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a harmonizált alkalmazási előírás szövegének a biztonságossági alapprofil szövegét javasolta minden pont esetében, kivéve a bozentánnal/ambrizentánnal és az antraciklin antibiotikumokkal való kölcsönhatásokra vonatkozó további szöveget.

A CHMP nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja által ehhez a részhez javasolt szöveggel. A CHMP egyértelműbb felépítésű, részletes javaslatot bocsátott a forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezésére, és a szöveg ennek megfelelő módosítását javasolta. A CHMP arra is felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy bocsásson rendelkezésre részletesebb információkat, amelyek segítséget nyújthatnak a dózis módosításában. Végül pedig a CHMP azon a nézeten volt, hogy érdemes lenne kiegészíteni a kölcsönhatások listáját egy frissített felmérés alapján. Végezetül a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra is felkérték, hogy egészítse ki ezt a részt több, a ciklosporin által a P-gp-től eltérő transzporterekre kifejtett gátló hatásra vonatkozó információval. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az igényelt adatokat és pontosításokat. Ennek eredményeként egyeztetették a harmonizált szöveget.

4.6 pont - Terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett szövegjavaslatot a CHMP elfogadta egy kis megjegyzés kivételével, amelyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja később figyelembe is vett. A szöveget ennek megfelelően egyeztetették.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alkalmazási előírás harmonizálását javasolta az egyeztetett biztonságossági alapprofillal. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveggel.

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a következő pontok szövegére: *A biztonságossági profil összefoglalása, Dózisok/mellékhatások, Fertőzések és parazitaferőzések és daganatos megbetegedések, A forgalomba hozatalt követően jelzett egyéb mellékhatások.*

Ami *A biztonságossági profil összefoglalása* pontot illeti, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett, legfontosabb mellékhatások általános összefoglalásának szerepeltetését javasolta. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kiegészítéssel.

A Dózisok/mellékhatások, Fertőzések és parazitaferőzések és daganatos megbetegedések, A forgalomba hozatalt követően jelzett egyéb mellékhatások pontok tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja a harmonizált alkalmazási előírás szövegének az egyeztetett biztonságossági alapprofil szövegével történő összehangolását javasolta. A CHMP egyetértett ezzel a megközelítéssel és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, kapcsolódó szöveggel.

Ami *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* pont szövegét illeti, a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljes egészében felülvizsgálta a mellékhatásokat tartalmazó táblázatot, és sok helyen módosította a gyakoriságot, a legtöbb esetben annak alapján, hogy számos mellékhatás a forgalomba hozatal utáni időszakból származott, és a gyakoriság becsléséhez szükséges egyik nevező hiányzott. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslat áttekintésekor, az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás fényében a CHMP megállapította, hogy a „nem ismert” kategóriát csak kivételes esetekben szabad használni, a forgalomba hozatali engedély jogosultját pedig felkérte, hogy a biztonságossági alprofilnak megfelelő osztályozáshoz tartsa magát, kivéve, ha az eltérést megfelelően megindokolják. A mellékhatásokra vonatkozóan a klinikai vizsgálatokban kapott gyakorisági adatokat figyelembe véve a CHMP konkrétan arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, indokolja meg a számított gyakoriságoktól eltérő gyakoriságok feltüntetését; ennek nyomán javaslatok születtek az olyan mellékhatások tekintetében, mint például a *hyperglykaemia*, *fejfájás*, *migrén*, *hasi fájdalom*, *íny hyperplasia*. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta a mellékhatások CHMP által kiemelt módosításaira vonatkozó javaslatot.

Egyéb módosításokat is bevezettek, beleértve több alacsonyabb kategóriába sorolási javaslatot is; a CHMP indoklásokat kért, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja később meg is adott. Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre vonatkozó kérésnek megfelelően tisztázta, hogy a kötőhártya-gyulladás, a depresszió és a halláskárosodás miért nem szerepel a mellékhatásokat összefoglaló táblázatban.

Ennek eredményeként a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy módosított szöveget javasolt, amelyet a CHMP elfogadott.

Végül a forgalomba hozatali engedély jogosultja a szóban forgó rész két további kiegészítését javasolta, két új alpont formájában, az *Akut és krónikus nephrotoxicitás*, valamint a *Gyermekek* tekintetében. Ezeket a bekezdéseket nem foglalták bele a biztonságossági alprofilba. A CHMP azon az állásponton volt, hogy fontos szerepeltetni a javasolt szöveget, ezért egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveggel.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg összhangban volt a harmonizált szövegek javaslásában alkalmazott általános stratégiával, amely az európai közösségben leggyakrabban elfogadott címkeszövegen alapult. Ezért a CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által használt megközelítéssel. Mindemellett a CHMP úgy véli, hogy a nephrosis

szindrómában szenvedő gyermekeknél történő alkalmazással kapcsolatos adatokat a *Gyermekek* pontban kell szerepeltetni. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendezte ezt a problémát, és egyeztettek a szöveget.

Ezenkívül a CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson világos magyarázatot arra nézve, miért léteznek kisebb eltérések a Sandimmun (mind az orális, mind az injekciós forma esetében), illetve a Sandimmun Neoral alkalmazási előírásának farmakodinámiás tulajdonságokra vonatkozó részei között. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett ennek kijavításába, és olyan szöveget javasolt mind a Sandimmun, mind a Sandimmun Neoral esetében, amelyet a CHMP elfogadhatónak tartott.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a 13 EU-tagállamban már elfogadott harmonizált szöveg alapján javaslatot tett a „Felszívódás, eloszlás, biotranszformáció és kiürülés, illetve különleges populációk és gyermekek” pontok szövegére. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg összhangban volt a harmonizált szövegek javasolásában alkalmazott általános stratégiával, amely az európai közösségben leggyakrabban elfogadott címkészövegen alapult. Ezt a CHMP is elfogadta, de néhány pontosítást kért, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja később az alátámasztó adatokkal együtt benyújtott.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy teljes alpontot szentelt a Sandimmun és a Sandimmun Neoral összehasonlításának. Ezt elfogadták, mivel erre szükség lehet azokban az országokban, ahol mindkét gyógyszerformát alkalmazzák.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan szöveget javasolt, amelyet az alponttól függően 18-24 tagállam már elfogadott. Bár a javasolt szöveget az EU-tagállamok többsége már elfogadta, a CHMP úgy véli, hogy a szöveg felépítését helyenként módosítani kell. Ezenkívül, mivel a ciklosporin nem klinikai kontextusban jól ismert vegyület, a CHMP felszólította a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy törölje a malignanciák kialakulására vonatkozó klinikai biztonságossági adatokról szóló bekezdést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendezte a CHMP által jelzett problémákat, és javaslatot tett a rész végleges szövegére, amelyet a CHMP jóvá is hagyott.

6.3 pont - Felhasználhatósági időtartam

A CHMP felszólította a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy tisztázza a felhasználhatósági időtartam tekintetében létező eltéréseket; a CHMP aggodalmát fejezte ki az eltérő felhasználhatósági időtartamok miatt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elmagyarázta, hogy a felhasználhatósági időtartamok harmonizációjára nem került sor, és a Sandimmun esetében a legbiztosabb megközelítés (a felhasználhatósági időszakot 36 hónapos időszakban szabva meg), míg a Sandimmun Neoral esetében az EU országokban a módosítási eljárás keretében jóváhagyott utolsó csökkentett időszak alkalmazását javasolta. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával.

6.4 Különleges tárolási előírások

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy a Sandimmun lágyzselatin kapszula és belsőleges oldat alkalmazási előírásában feltüntetett tárolási előírások már összhangban vannak a tárolási feltételek feltüntetésére vonatkozó iránymutatásban megadott követelményekkel (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, kelt: 2007. november 19.).

Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja a Sandimmun 50 mg/ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazási előírásában olvasható „*Különleges tárolási előírások*” pont szövegének

javítását javasolta, amely szintén összhangban volt az említett iránymutatással. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy stabilitási vizsgálatokat végeztek a 25°C/60% relatív páratartalom mellett történő hosszú távú tárolásra, illetve a 40°C/75% RH relatív páratartalom mellett történő tárolásra vonatkozóan. Az említett feltételek mellett kapott stabilitási adatok arra utalnak, hogy az eredmények az elfogadhatósági tartományon belül mozognak, és a termék stabilnak minősül. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja megfelelt az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató azon kijelentésének, miszerint „*Ez a gyógyszer különleges hőmérsékleti tárolási feltételeket nem igényel*” az iránymutatásnak megfelelően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja új szöveget javasolt, amelyet a CHMP elfogadott.

Ajánlás

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslat értékelése, a LoQ-nek és a LoOI-nek adott válaszok és a bizottsággal folytatott megbeszélések alapján a CHMP elfogadta a Sandimmun és kapcsolódó nevek különböző formáira vonatkozó terméktájékoztató dokumentumok harmonizált változatát.

A fentiek alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a Sandimmun előny-kockázat profilja kedvező, és a harmonizált terméktájékoztató dokumentumok jóváhagyhatók.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt, és
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja(i) által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került,

a CHMP javasolja a Sandimum és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amihez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.