

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifici u ragunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Sandimmun Neoral u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Sandimmun Neoral huwa formulazzjoni ta' ciclosporin mikroemulsifikata. Ciclosporin huwa sustanza immunosoppressiva qawwiya li tintuża fi trapjanti ta' organi solidi umani u tal-mudullun biex jiġi evitat rifjut tat-trapjant u f'Mard tal-GVHD. Ciclosporin jintuża wkoll f'varjetà ta' kundizzjonijiet magħrufa, jew li jistgħu jiġu meqjusa, li huma ta' oriġini awtoimmuni (uveite endoġena, sindromu nefrotiku, artrite reumatika, psorjasi u dermatite atopika).

Meta mqabbel ma' Sandimmun (formulazzjoni ta' ciclosporin b'bażi ta' żejt), Sandimmun Neoral (formulazzjoni mikroemulsifikata) jipprovdi titjib fil-linearità tad-doża fl-espożizzjoni għal ciclosporin, profil ta' assorbiment aktar konsistenti u juri anqas influwenza mit-tehid konkomitanti tal-ikel u mir-ritmu tal-ġurnata. B'mod ġenerali, dawn il-karatteristiċi jwasslu għal anqas varjabbiltà bejn il-pazjenti fil-farmakokinetika ta' ciclosporin u korrelazzjoni aktar qawwiya bejn il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi u l-espożizzjoni totali. B'konsegwenza ta' dawn il-vantaġġi addizzjonali, Sandimmun Neoral jista' jingħata indipendentement mill-hin tal-ikel. Barra minn hekk, Sandimmun Neoral jipproduċi aktar espożizzjoni uniformi għal ciclosporin matul il-ġurnata u minn ġurnata għall-oħra fuq reġim ta' manteniment.

Sandimmun Neoral ġie rreġistrat l-ewwel darba fil-Ġermanja fi Frar 1993 u huwa disponibbli fl-UE bħala kapsuli tal-ġelatina ratba ta' 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg u soluzzjoni orali ta' 100 mg/ml. Ir-reġistrazzjoni ta' Sandimmun Neoral kienet ibbażata fuq dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà minn studji kliniċi li saru bil-formulazzjoni b'bażi ta' żejt (Sandimmun), irreġistrata l-ewwel darba fl-Isvizzera f'Diċembru 1982. Saru studji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi addizzjonali, kif ukoll provi mhux kliniċi bil-prodott mediċinali Sandimmun Neoral biex jappoġġjaw ir-reġistrazzjoni tiegħu.

Fl-Unjoni Ewropea (UE), Sandimmun u Sandimmun Neoral huma rreġistrati permezz ta' proċeduri nazzjonali. Sandimmun Neoral huwa disponibbli bħala Sandimmun Neoral kapsuli tal-ġelatina ratba (10 mg, 25 mg, 50 mg u 100 mg) u Sandimmun Neoral soluzzjoni orali, 100 mg/ml. Sandimmun huwa disponibbli bħala Sandimmun kapsuli tal-ġelatina ratba (25 mg, 50 mg u 100 mg), Sandimmun soluzzjoni orali, 100 mg/ml u Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, 50mg/ml. Mhux il-qawwiet u l-forom farmaċewtiċi kollha huma rreġistrati f'kull pajjiż. Barra minn hekk, mhux l-indikazzjonijiet kollha huma approvati f'kull pajjiż.

F'Ottubru 2010, Sandimmun Neoral kien inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC), mitluba mis-CMD(h), skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri (SM) dwar l-awtorizzazzjoni ta' Sandimmun Neoral (u ismijiet assoċjati), il-Kummissjoni Ewropea (KE) innotifikat is-segretarjat tal-EMA/CHMP dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata, biex jiġu rizolti d-diverġenzi fost l-SmPCs ta' Sandimmun Neoral awtorizzati b'mod nazzjonali madwar ir-reġjun tal-UE/ŻEE.

#### • **Aspetti kliniċi**

Biex jinkiseb SmPC armonizzat, il-MAH uża l-kliem komuni għall-SmPCs nazzjonali fil-maġġoranza tal-Istati Membri (SM) u fl-Iskeda tad-Dejta Ewlenija (CDS) tal-MAH għal Sandimmun Neoral (datata 13 ta' Frar 2012), kif ukoll studji storiċi ppreżentati u referenzi għal-letteratura. Intużaw ukoll il-profil tas-Sigurtà Ewlenija (CSP) maqbul mill-aħħar proċedura ta' kondivizzjoni tax-xogħol 13 tal-PSUR (EE/H/PSUR/0007/001) u l-AR pubbliku mill-proċedura pedjatrika skont l-artikolu 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Għadd ta' oqsma mhux armonizzati fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott ġew ikkunsidrati kif ġej:

#### **Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi**

## Indikazzjonijiet għal trapjant

- *Trapjant ta' organu solidu:*

F'konformità mal-istrategija generali msemmija hawn fuq, il-MAH ippropona kliem għall-indikazzjoni li diġà huwa approvat kif propost f'21 tikketta nazzjonali tal-UE.

Is-CHMP ikkontesta l-gustifikazzjoni tal-MAH fir-rigward tal-elenkar ta' trapjanti ta' organi speċifiċi fl-indikazzjoni. Il-MAH qabel mas-CHMP li m'għandu jissejma l-ebda trapjant ta' organi speċifiku fis-sezzjoni 4.1 sakemm ma jkunx xieraq li dan jintuża. Il-kliem ġie rivedut kif xieraq.

Fir-rigward tal-kura ta' rifjut, it-tħassib prinċipali rifless mis-CHMP kien relatat mal-qalba minn tacrolimus, il-kura ta' rifjuti umorali b'Cyclosporin u fil-każ ta' korriment kroniku tal-allograft, peress li dan tqies bħala rifjut kroniku. Is-CHMP talab lill-MAH jiġbor id-dejta disponibbli kollha dwar il-qalba għal ciclosporin fil-każ ta' rifjut bi kwalunkwe sustanza immunosoppressiva oħra, mhux biss b'tacrolimus. Il-MAH indirizza dan it-tħassib; abbażi tad-dejta sottomessa, is-CHMP qabel mal-MAH li l-prattika komuni hija li f'każ ta' rifjut wiehed jaqleb għal sustanza oħra. Fl-aħħar nett ġiet diskussa wkoll l-inkluzjoni tat-terminu rifjut "*cellulari*" peress li d-dijanżosi ta' episodji ta' rifjut umorali hija kontroversjali. Is-CHMP huwa tal-fehma li abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tas-CNIs, l-introduzzjoni ta' Sandimmun Neoral għall-kura ta' rifjut hija l-aktar xierqa għal rifjut ċellulari pjuttost milli għal rifjut umorali. Il-MAH jaqbel mal-fehma tas-CHMP. Il-kliem propost ġie rivedut u maqbul kif xieraq.

- *Trapjant tal-mudullun (BMT)*

L-SM kollha hlief in-Norveġja għandhom l-indikazzjoni tat-trapjant tal-mudullun u tal-GVHD approvata.

L-effikaċja ta' ciclosporin intweriet f'persuni li rċevew trapjant tal-mudullun (BMT) fi tmien studji li saru fl-Ewropa u fl-Istati Uniti b'total ta' 227 pazjent. Saru seba' provi għall-prevenzjoni ta' mard tal-GVHD, prova wahda għall-kura ta' GVHD akut. Il-MAH huwa tal-fehma li l-effikaċja ta' ciclosporin fi trapjant tal-mudullun u GVHD hija stabbilita sewwa mid-dejta fl-MAA oriġinali, mill-istudji kliniċi ppubblikati u użu kliniku estensiv.

Is-CHMP kellu madankollu dubji dwar il-benefiċċju u r-riskju ta' ciclosporin fil-"*prevenzjoni ta' rifjut tat-trapjant wara trapjant tal-mudullun*": is-CHMP talab lill-MAH jissottometti dejta li tikkonferma benefiċċju-riskju pożittiv ta' ciclosporin f'termini ta' frekwenza ta' *engrafting*/falliment tal-graft ta' ċelloli staminali lil hinn mill-benefiċċji/riskji (B/R) ta' kura kundizzjonali. Fit-tweġibiet tagħhom il-MAH ikkonfermaw li d-dejta minn dawn l-istudji kif ukoll l-esperjenza klinika estensiva jappoġġjaw l-indikazzjoni "*Prevenzjoni ta' rifjut ta' trapjant*" għal Ciclosporin. Is-CHMP jaqbel mal-pożizzjoni tal-MAH. Barra minn hekk, is-CHMP talab ukoll kjarifika tal-B/R ta' ciclosporin fil-prevenzjoni ta' rifjut tat-trapjant wara trapjant mhux majeloablativ taċ-ċelloli staminali; is-CHMP irreveda l-pożizzjoni tal-MAH u hass li ma kienx neċessarju li jiġi speċifikat trapjant majeloablativ kontra mhux majeloablativ taċ-ċelloli staminali fl-indikazzjoni għal Ciclosporin.

Fl-aħħar nett is-CHMP talab ukoll lill-MAH jiddiskuti jekk it-titolu "*trapjant tal-mudullun*" għandux jiġi aġġornat għal "*trapjant alloġeniku taċ-ċelloli staminali*", jiġifieri indipendenti mis-sors (minbarra dak mhux tal-ospitu) taċ-ċelloli staminali u l-blasts. Il-MAH indirizza t-tħassib tas-CHMP, is-CHMP huwa tal-fehma li l-esperjenza klinika tappoġġja ż-żidiet proposti fl-indikazzjoni. Il-kliem ġie miftiehem kif xieraq.

## Indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant

- *Uveite endoġena*

Il-kliem tal-indikazzjoni propost mill-MAH għall-uveite u l-uveite ta' Behçet huwa approvat f' 14-il pajjiż tal-UE.

Saret ir-reviżjoni tad-Dossiers originali ta' Sandimmun minn swieq maġġuri bħal Franza, l-Istati Uniti u r-Renju Unit li tinkludi r-rizultati kliniċi minn total ta' 15-il studju globali. Id-dossier ta' Sandimmun intuża bħala bażi tar-reviżjoni peress li d-dossier li kien jappoġġja l-approvazzjoni tal-formulazzjoni l-ġdida ta' ciclosporin (Sandimmun Neoral) kien ibbażat fuq evalwazzjoni farmakokinetika li wriet ekwivalenza bejn iż-żewġ forom ta' ciclosporin (formulazzjoni b'bażi ta' żejt kontra formulazzjoni mikroemulsifikata). L-istudji ppreżentati fit-tiġdid tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-UE ġew ukoll eżaminati u riveduti.

Fiz-żmien tas-sottomissjoni tal-formulazzjoni b'bażi ta' żejt ta' ciclosporin, Sandimmun, fl-1987, kien hemm disponibbli sommarju komprensiv tad-dejta klinika dwar l-uveite endoġena (Nussenblatt 1987). Saru żewġ tipi ta' studji, miftuħa u *masked* ikkontrollati, sabiex tiġi evalwata l-effikaċja ta' ciclosporin fil-kura ta' uveite severa intermedja u posterjuri ta' theddida għall-vista. Is-CHMP innota li l-maġġoranza tal-pazjenti kienu bbenefikaw minn kura b'ciclosporin fir-rapporti kollha. Għalkemm xi pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi, l-aktar nefrotossicità, pressjoni għolja u disturbi metabolici, is-CHMP innota li dawn ir-reazzjonijiet avversi huma magħrufa sew u jistgħu jiġu ġestiti b'mod dipendenti fuq id-doża. Mid-dejta pprovduta u dejta oħra ppubblikata s-CHMP ikkonkluda li l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju għal ciclosporin fil-kura ta' uveite refrattorja endoġena, inkluża l-uveite ta' Behçet, huwa pożittiv.

Is-CHMP qajjem ukoll tħassib dwar ir-riskju ta' aggravar tal-manifestazzjonijiet newroloġiċi tal-marda ta' Behçet b'ciclosporin. Abbażi tal-letteratura u dejta ta' sostenn, il-MAH huwa tal-fehma li d-dejta ppreżentata tappoġġja l-benefiċċju/riskju pożittiv tal-indikazzjoni filwaqt li jirrakkomanda li Ciclosporin jintuża bħala terapija sistemika kemm għall-uveite mhux infettiva kif ukoll għall-manifestazzjonijiet okulari tal-marda ta' Behçet f'pazjenti mingħajr manifestazzjonijiet newroloġiċi. Il-kliem ġie maqbul kif xieraq.

- *Sindromu nefrotiku (NS)*

Il-kliem tal-indikazzjoni propost mill-MAH għall-indikazzjoni tas-sindromu nefrotiku huwa approvat f' 16-il pajjiż tal-UE.

L-effikaċja ta Sandimmun (formulazzjoni b'bażi ta' żejt ta' ciclosporin) intweriet f'4 studji aleatorji kkontrollati u 5 studji mhux ikkontrollati. Ir-rizultati kliniċi minn dawn id-9 studji kliniċi kienu analizzati bl-użu ta' ġbir tad-dejta mill-istudji kollha (ikkontrollati u mhux ikkontrollati). Flimkien ma' dawn id-9 studji li saru, 2 studji multiċentriċi bi blindaġġ doppju kkontrollati bi placebo u studju multiċentriku wiehed li qabblu ciclosporin ma' cyclophosphamide f'pazjenti rezistenti għall-isterojdi kellu jitwaqqaf qabel iż-żmien minhabba li ma kienx hemm biżżejjed pazjenti xierqa li kienu taw il-kunsens biex jirċievu placebo jew aġent ċitostatiku.

Kienet ipprovduta wkoll dejta pedjatrika minn studji kkontrollati u mhux ikkontrollati. Fiz-żmien tas-sottomissjoni, il-pazjenti ta' età massima ta' 17-il sena kienu jikkwalifikaw bħala "tfal".

Fid-dawl tas-sett tad-dejta t'hawn fuq, is-CHMP qies li l-effikaċja ta' Sandimmun (formulazzjoni b'bażi ta' żejt ta' ciclosporin) kienet intweriet f'4 studji aleatorji kkontrollati u 5 studji mhux ikkontrollati kif ukoll fi studji li saru fuq pazjenti pedjatriċi. Barra minn hekk, provi reċenti kkonfermaw il-benefiċċju ta' Sandimmun Neoral fil-forom differenti tas-sindromu nefrotiku fit-tfal u fl-adulti.

Madankollu s-CHMP kellu tħassib dwar il-fatt li l-indikazzjoni attwali kienet wiesgħa wisq peress li l-użu fil-glomerulonefrite sekondarja huwa kontroversjali. Għalhekk is-CHMP talab lill-MAH jiġġustifika l-benefiċċju-riskju pożittiv għall-kondizzjonijiet nefrotiċi kollha hlief għal glomerulonefrite primarja b'tibdil minimu, glomerulosklerozi segmentali fokali primarja, jew

glomerulonefrite membrana primarja. Is-CHMP huwa tal-fehma li l-indikazzjoni għandha tiġi limitata għal każijiet ta' glomerulonefrite primarja kif speċifikat hawn fuq. Il-MAH qabel mal-opinjoni tas-CHMP u l-kliem ġie miftiehem kif xieraq.

- *Artrite reumatika (RA)*

Il-kliem tal-indikazzjoni propost mill-MAH għall-artrite reumatika huwa approvat fi 13-il pajjiż tal-UE.

Ir-raġuni mogħtija mill-MAH għall-indikazzjoni proposta kienet ibbażata fuq id-dejta li ġejja: l-istudju pilota inizjali fl-artrite reumatika attiva uża doża ta' 10 mg/kg/kuljum, nofs id-doża użata fi trapjant ta' organu solidu dak iż-żmien. Il-benefiċċju promettenti kien affettwat b' mod negattiv mid-disfunzjoni renali u pressjoni għolja. Sussegwentement, l-istudji li użaw dozi aktar baxxi wrew proporzjon aħjar bejn il-benefiċċju u r-riskju. Provi bi blindaġġ doppju u kkontrollati Ewropej użaw 5 mg/kg/jum li ppermetta titrazzjoni 'l isfel biex tinstab id-doża massima tollerata. Disfunzjoni renali 'l fuq mil-limitu kritiku, definita bħala zieda fil-kreatinina ta' 30-50% fuq il-linja bażi, kienet anqas ta' problema meta d-doża nbdiet b'2.5 mg/kg/jum. Il-gruppi ta' kontroll kienu qed jużaw jew placebo, jew azathioprine, jew D-penicillamine. Din id-dejta, flimkien mal-esperjenza b' ciclosporin f' mard ieħor li ma jinvolvi trapjant, għenet biex jiġu ddisinjati l-erba' provi pivotali bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo, ta' Sandimmun (SIM) f' RA severa fl-Istati Uniti u l-Kanada.

Il-MAH ippreżenta r-riżultat tal-effikaċja klinika tal-istudji tal-Istati Uniti u l-Kanada u mbagħad l-istudji Ewropej rispettivament.

L-artrite reumatika hija indikazzjoni terapewtika approvata fil-pajjiżi kollha tal-UE. Ciclosporin ġie studjat b' mod estensiv f' diversi provi kliniċi fuq pazjenti bl-artrite reumatika li għalihom terapija konvenzjonali mhijiex effettiva jew mhux adatta, kif ukoll f' hafna studji ppubblikati li rrapportaw l-użu ta' ciclosporin f' din l-indikazzjoni. Is-CHMP huwa tal-fehma li d-dejta disponibbli tikkonferma l-użu ta' ciclosporin fl-indikazzjoni li ġejja: "*Kura ta' artrite reumatika attiva, severa.*"

- *Psorjasi*

Il-Psorjasi hija indikazzjoni terapewtika approvata fil-pajjiżi kollha tal-UE. Abbażi tas-sommarju komprensiv tad-dejta klinika dwar il-psorjasi u r-referenzi pprovduti mill-MAH, is-CHMP iqis l-argumentazzjoni magħmula mill-MAH bħala aċċettabbli u għalhekk jaqbel mal-kliem propost mill-MAH.

- *Dermatite atopika*

Il-MAH ippropona l-kliem li ġej għal din l-indikazzjoni: "*Sandimmun Neoral huwa indikat f' pazjenti b' dermatite atopika severa meta tkun meħtieġa terapija sistemika.*" Il-kliem tal-indikazzjoni propost mill-MAH għad-dermatite atopika huwa approvat fi 15-il pajjiż tal-UE.

Ciclosporin ġie studjat f' diversi provi kliniċi fid-dermatite atopika, għalkemm skont standards moderni l-istudji huma kkunsidrati żgħar. 15-il pajjiż tal-UE diġà għandhom eżattament it-tikketta proposta u f' dawk li m'għandhomx, il-devjazzjonijiet mhumiex meqjusa kbar. Għalhekk, abbażi tas-sommarju tad-dejta klinika dwar id-dermatite atopika u r-referenzi pprovduti mill-MAH, is-CHMP iqis l-argumentazzjoni magħmula mill-MAH bħala aċċettabbli u għalhekk jaqbel mal-kliem imsemmi hawn fuq.

- *Anemija aplastika*

L-indikazzjoni tal-anemija aplastika hija approvata biss fi Franza. Kif irregistrat fil-minuti tal-laqgħa ta' qabel ir-riferiment li saret fis-27 ta' Lulju 2011, dwar l-approċċ għall-armonizzazzjoni tat-tikketti, l-Aġenzija qablet mal-proposta tal-MAH li juża l-kliem fl-SmPC li huwa komuni fil-maġġoranza tal-

Istati Membri, is-CDSs ta' Sandimmun u Sandimmun Neoral kif iġġustifikati mir-revizjoni ta' studji storiċi u referenzi għal-letteratura.

F'konformità ma' dan il-ftehim, il-MAH ma inkludix l-indikazzjoni għall-anemija aplastika fit-tikketta armonizzata ta' Sandimmun u Sandimmun Neoral peress li din l-indikazzjoni hija approvata biss f'wiehed minn 27 Stat Membru u mhix imniżzla fis-CDSs ta' Sandimmun u Sandimmun Neoral. Is-CHMP japprova din il-proposta

#### **Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Din is-sezzjoni fiha partijiet ġenerali kif ukoll sottosezzjonijiet separati għal kull indikazzjoni. F'dan li ġej, is-sezzjoni 4.2 kollha giet riveduta, sottosezzjoni b' sottosezzjoni.

##### Pożoloġija:

Il-MAH ippropona l-kliem li ġej għall-pożoloġija: *“Il-meded tad-dożi li jingħataw għall-ġhoti orali huma maħsuba biss biex iservu bħala linji gwida. Id-dożi ta' kuljum ta' Neoral għandhom dejjem jingħataw f'żewġ dożi diviżi.”* Id-dikjarazzjoni tal-MAH *“Il-meded tad-dożi li jingħataw għall-ġhoti orali huma maħsuba biss biex iservu bħala linji gwida”* hija approvata mis-CHMP. Madankollu d-dikjarazzjoni *“Id-dożi ta' kuljum ta' Neoral għandhom dejjem jingħataw f'żewġ dożi diviżi”* kienet parzjalment approvata mis-CHMP peress li l-kelma *“dejjem”* għandha titneħħa (f'xi każijiet, jista' jkun hemm il-htieġa li jingħata tliet darbiet kuljum).

Barra minn hekk, is-CHMP talab lill-MAH biex fl-SmPC jispeċifika jekk Sandimmun/Sandimmun Neoral għandux jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta jew jekk jistax jingħata irrispettivament mit-tehid konkomitanti tal-ikel. Meta wiehed iqis it-tieqa terapewtika dejqa għal ciclosporin, is-CHMP talab lill-MAH jikkunsidra t-tehid ta' ciclosporin sabiex titnaqqas il-varjabbiltà bejn l-individwi. Il-MAH irrikonoxxa li l-ikel jaffettwa l-assorbiment ta' ciclosporin kemm mill-formulazzjoni ta' Sandimmun u, fuq livell inqas, mill-formulazzjoni ta' Sandimmun Neoral. Fil-pakkett ta' twegibiet tiegħu, il-MAH sostna li t-tibdil assolut jista' jitqies żgħir, iżda fid-dawl tat-tieqa terapewtika dejqa għal ciclosporin, it-tehid standardizzat b'rabta mal-konsum tal-ikel ikun preferibbli sabiex titnaqqas il-varjabbiltà bejn l-individwi. Il-MAH għalhekk qabel li jirrevedi l-kliem, u rrakkomanda li Sandimmun Neoral għandu jingħata fuq skeda konsistenti fir-rigward tal-hin tal-ġurnata u fir-rigward tal-ikel, kif ġej: *“Id-doża ta' kuljum ta' Sandimmun/Sandimmun Neoral għandha ~~dejjem~~ tingħata f'żewġ dożi diviżi indaqs matul il-ġurnata, li jittiehdu fl-istess hin kuljum, eż., filgħodu u filgħaxija. Huwa rrakkomandat li Sandimmun Neoral jingħata fuq skeda konsistenti fir-rigward tal-hin tal-ġurnata u fir-rigward tal-ikel.”* Dan il-kliem kien approvat mis-CHMP.

Fl-aħħar nett, abbażi tal-fatt li ciclosporin huwa sustanza attiva qawwija assoċjata ma' tħassib serju dwar is-sigurtà, is-CHMP kien tal-opinjoni li s-sezzjoni tal-pożoloġija għandha tiddikjara b' mod ċar li Sandimmun/Sandimmun Neoral huwa prodott li jrid jiġi mmaniġġjat minn speċjalisti fil-qasam terapewtiku rispettiv; il-kliem ġenerali ġie maqbul u inkluz kif xieraq fis-sezzjoni 4.2.

##### Monitoraġġ ġenerali tal-pożoloġija.

Is-CHMP kien tal-opinjoni li kien hemm in-nuqqas ta' messaġġ ġenerali dwar il-valur tal-monitoraġġ biex jiggwida l-pożoloġija. Din it-tip ta' informazzjoni hija f'konformità mal-SmPCs ta' bosta Stati Membri.

Is-CHMP kien imħasseb dwar il-fatt li l-MAH kien ippropona approċċi differenti fil-proposti ta' monitoraġġ għall-popolazzjonijiet tat-trapjant u dawk li ma sarilhomx trapjant, u injora l-kejl tal-livelli tad-demmi fl-indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant. Bi twegiba għat-talba tas-CHMP, il-MAH aġġusta l-informazzjoni billi żied referenza kawta għall-opzjonijiet ta' monitoraġġ tal-livell tad-demmi għall-indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant u enfasizza wkoll il-protokoll tal-prattika għall-indikazzjonijiet għal trapjanti. Dan l-approċċ kien aċċettabbli għas-CHMP u l-kliem finali fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 kien maqbul kif xieraq.

### Indikazzjonijiet għal trapjant:

Il-MAH ippropona żewġ kitbiet differenti għall kull paragrafu dwar it-trapjanti:

- *Trapjant ta' organu solidu*

Abbażi tal-aktar kliem approvat b' mod komuni fl-Istati Membri tal-UE u l-verzjoni reċenti tal-iskeda tad-dejta ewlenija (CDS) tal-kumpanija datata 13 ta' Frar 2012, il-MAH ippropona kliem li diġà huwa approvat fi 13-il SM tal-UE.

Fl-istudji oriġinali ta' Sandimmun, kienu ntużaw dożi inizjali fil-medda ta' 14-18 mg/kg/jum u sussegwentement ġew imnaqqa għal doża ta' manteniment fil-medda ta' 6-10 mg/kg/jum. L-għoti beda fi żmien 2-20 siegħa qabel l-operazzjoni. Abbażi tal-ogħla valuri tas-Cmax u l-AUC li nkisbu b' Sandimmun Neoral meta mqabbla ma' Sandimmun, id-dożi individwali ta' Sandimmun Neoral li rriżultaw kienu bhala medja aktar baxxi meta mqabbla ma' Sandimmun. Għalhekk, dan jappoġġa l-aktar dożi baxxi proposti għal Sandimmun Neoral fl-SmPC propost. Madankollu, peress li l-istudji fid-dossier oriġinali ta' Sandimmun huma qodma u l-pożoloġija bbażata fuq dik id-dejta hija għalhekk obsoleta meta mqabbla mar-regimi differenti tat-trapjanti li jintużaw illum, is-CHMP kien tal-fehma li d-doża għandha wkoll tiġi gwidata b' monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-dem. Il-MAH qabel mal-opinjoni tas-CHMP u għalhekk irrevoda l-kliem tal-pożoloġija fl-indikazzjoni għal trapjant ta' organu solidu kif xieraq.

- *Trapjant tal-mudullun*

Il-MAH ipprova informazzjoni estensiva, inkluż id-dożi użati fl-istudji kliniċi li appoġġaw l-approvazzjoni ta' Sandimmun u Sandimmun Neoral fl-indikazzjonijiet għal trapjant tal-mudullun. Wara reviżjoni tas-sett tad-dejta, il-pożoloġija proposta fl-indikazzjoni għal trapjant tal-mudullun kif approvata f' 16-il SM tal-UE kienet aċċettabbli għas-CHMP.

### Indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant:

Il-MAH ippropona kliem ġenerali għid biex jintroduċi l-paragrafu dwar indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant, bhala rakkomandazzjonijiet ġenerali. Is-CHMP qabel li l-informazzjoni ġenerali applikabbli għal dawn l-indikazzjonijiet kollha kienet rilevanti biex tiġi inkluża. Madankollu s-CHMP qies li dan il-paragrafu għandu jiġi kkumplementat b' rakkomandazzjonijiet biex isiru aktar kontrolli, eż. tal-funzjoni tal-fwied, tal-bilirubina, l-elettroliti fis-serum u l-pressjoni tad-dem u li preferibbilment tintuża rata ta' filtrazzjoni glomerulari determinata minn metodu affidabbli u riproducibbli aktar milli bil-kreatinina fis-serum. Barra minn hekk, minbarra t-tishih tal-monitoraġġ tal-funzjoni renali, is-CHMP kien tal-fehma li monitoraġġ okkażjonali tal-livelli ta' ciclosporin fid-dem kien ukoll rilevanti f' dawn l-indikazzjonijiet. Il-MAH ippropona kliem xieraq biex dawn ir-rakkomandazzjonijiet jiġu inklużi, kif mitlub mis-CHMP.

Fl-aħħar nett il-MAH irrakkomanda l-għoti orali fl-indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant minhabba n-nuqqas ta' dejta u r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet anafilattiċi bl-użu ġol-vini; dan kien rikonoxxut mis-CHMP. Madankollu, f'każ ta' inabilità aktar fit-tul biex jintuża ciclosporin orali, l-użu ta' ciclosporin ġol-vini għandu jiġi kkunsidrat, bil-kundizzjoni li tingħata attenzjoni sabiex tingħata doża adegwata ġol-vini. Għalhekk, il-MAH ippropona kliem li s-CHMP qabel miegħu sabiex tiġi indirizzata din il-kwistjoni.

Wara dan il-paragrafu ta' introduzzjoni dwar każijiet li ma jinvolvux trapjant, il-MAH ippropona pożoloġija għal kull indikazzjoni li ma tinvolvix trapjant (jiġifieri uveite endoġena, sindromu nefrotiku, artrite reumatika, psorjasi, dermatite atopika). Abbażi tal-valutazzjoni tal-proposta tal-MAH, it-twegibiet għal-LoQ, il-LoOI u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP qabel dwar kliem armonizzat tas-sezzjoni 4.2 kif xieraq għall-indikazzjonijiet li ma jinvolvux trapjant.

### Qalba minn Sandimmun għal Sandimmun Neoral

Il-MAH ippropona kliem għal rakkomandazzjonijiet relatati mal-qalba bejn Sandimmun u Sandimmun Neoral skont il-kliem approvat ta' 9 pajjiżi. Peress li mhux il-pajjiżi kollha għandhom test bħal dan inkluż fit-tikketti nazzjonali tagħhom u f'xi pajjiżi Sandimmun Neoral biss huwa disponibbli, il-MAH irrakkomanda li t-test propost jiġi mqassar. Is-CHMP qabel ma' dan l-approċċ u konsegwentement kien hemm qbil dwar kliem rivedut.

#### Qalba bejn formulazzjonijiet orali ta' ciclosporin

Il-kliem propost mill-MAH huwa diġà approvat f'24 pajjiż u bosta pajjiżi oħra għandhom informazzjoni simili ħafna. Il-MAH qies li l-informazzjoni inkluża fit-tikketta armonizzata proposta kienet tipprovdi informazzjoni rilevanti lit-tabib li jippreskrivi biex tiġi ottimizzata l-ġestjoni tal-pazjent. Madankollu, fid-dawl tat-tħassib tas-CHMP, il-MAH irrevoda u qassar it-test inizjalment propost, li wassal għal kliem finali li ġie approvat mis-CHMP.

#### Popolazzjonijiet speċjali

B'referenza għas-sezzjoni dwar "indikazzjonijiet li ma jinvolvu trapjant", ukoll, il-MAH ippropona pożoloġija għal kull waħda mill-popolazzjonijiet speċjali (jiġifieri pazjenti b'indeboliment renali, pazjenti b'indeboliment tal-fwied, popolazzjoni pedjatrika, popolazzjoni anzjana). Abbazi tal-valutazzjoni tal-proposta tal-MAH, it-tweġibiet għal-LoQ, il-LoOI u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP qabel fuq kliem armonizzat tas-sezzjoni 4.2 kif xieraq għall-popolazzjonijiet speċjali.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-MAH ippropona l-kliem relatat mal-metodu ta' għoti orali li huwa approvat fi 12-il pajjiż tal-UE. Il-kliem propost kien aċċettabbli għas-CHMP.

#### **Sezzjonijiet 4.3 sa 4.9 – minn "Kontraindikazzjonijiet" sa "Doża Eċċessiva"**

L-approċċ li ha l-MAH sabiex jinkiseb SmPC armonizzat propost fir-rigward tas-sezzjonijiet tal-SmPC dwar is-sigurtà (sezzjonijiet 4.3 sa 4.9) kien li bħala bażi tintuża l-Iskeda tad-Dejta Ewlenija (CDS) tal-MAH aġġornata l-aħħar ta' Sandimmun Neoral, datata 13 ta' Frar 2012 (kif ġustifikata mir-reviżjoni tal-istudji storiċi sottomessi, u r-referenzi identifikati fil-letteratura) u l-profil tas-Sigurtà Ewlenija (CSP) iffinalizzat mill-aħħar proċedura ta' qsim tax-xogħol (WS) 13 tal-PSUR (EE/H/PSUR/0007/001).

Skont il-linja gwida tal-UE dwar l-implimentazzjoni tal-eżitu ta' proċedura WS tal-PSUR, id-29 pajjiż tal-UE ipprezentaw, fi żmien 4 xhur wara r-rilaxx tas-CSP, varjazzjoni biex jiġi implimentat is-CSP miftiehem. Minhabba l-fatt li fi Frar 2011 kien hemm ftehim dwar tikketta armonizzata fost il-komunità tal-UE permezz tal-proċedura WS 13 tal-PSUR, il-pożizzjoni tal-MAH kienet li juża s-CSP miftiehem fl-intier tiegħu (jiġifieri mingħajr ebda tibdil ulterjuri). F'Novembru 2011, inbdiet revizjoni shiħa tat-tikketta tal-kumpanija (is-CDSs għaż-żewġ prodotti Sandimmun u Sandimmun Neoral). B'riżultat ta' din ir-reviżjoni shiħa, iż-żewġ CDSs ġew iffinalizzati b'data ta' rilaxx tat-13 ta' Frar 2012. F'dak il-kuntest, il-MAH wettaq tqabbil bir-reqqa tal-informazzjoni maqbula tas-CSP ta' Frar 2011 u s-sezzjonijiet dwar is-sigurtà tas-CDSs li kienu għadhom kif ġew rilaxxati. Biex jiġi żgurat li l-Infommazzjoni dwar is-Sigurtà Ewlenija tas-CDSs aġġornati tibqa' skont l-informazzjoni miftiehma tas-CSP, il-MAH ippropona li jiġi kkunsidrat li informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà fis-CDS tiġi inkorporata fis-CSP, għalhekk għas-sezzjonijiet tal-SmPC armonizzat tal-UE relatati mas-sigurtà. Għalhekk, it-tikketta armonizzata għas-sezzjoni dwar is-sigurtà tal-SmPC proposta mill-MAH kienet ibbażata fuq is-CSP miftiehem u b'xi informazzjoni ġdida miżjuda mir-reviżjoni shiħa tat-tikketti tal-MAH (CDSs).

Is-CHMP qabel mal-approċċ li ttiehed mill-MAH.



### **Sezzjonijiet 4.3 – Kontraindikazzjonijiet**

Kif sostnut hawn fuq, il-MAH ippropona l-kliem li ġej għall-paragrafu msemmi hawn fuq abbażi tal-kliem użat fis-CDS u s-CSP.

Ciclosporin huwa kontraindikat għal xi inibituri ta' HMG-CoA reductase (statins) minhabba l-potenzjal inibitorju ta' CYP3A4 u/jew Pgp ta' ciclosporin. Il-MAH iddiskuta l-htieġa ta' kontraindikazzjoni tal-istatins għal ciclosporin u l-htieġa ta' kontraindikazzjonijiet ulterjuri għal prodotti mediċinali/erbali oħra.

Is-CHMP hass li l-użu ta' prodotti ta' *Hypericum perforatum* (St. John's wort, SJW) fil-kura ta' dipressjoni hafifa ma kienx meqjus li jibbilanċja r-riskju potenzjali ta' rifjut akut ta' organu kkawżat mill-induzzjoni ta' SJW; is-CHMP talab l-introduzzjoni ta' kontraindikazzjoni kif xieraq. Madankollu fir-rigward tal-inibituri ta' HMG CoA reductase (statins), is-CHMP qabel li jista' ma jkunx hemm il-htieġa ta' kontraindikazzjoni stretta, madankollu, l-informazzjoni fis-sezzjoni 4.4 għandha tiġi msahha.

Barra minn hekk, is-CHMP hass li s-substrati għal CYP3A4 u/jew P-gp u li għalihom livelli għolja fil-plażma huma assoċjati ma' tħassib serju dwar is-sigurtà, ma għandhomx jiġu kkombinati ma' ciclosporin (eż. dabigatran etexilate, bosentan, aliskiren). Il-MAH qabel li jinkludi l-kontraindikazzjoni msemmija hawn fuq. Il-kliem ġie miftiehem kif xieraq.

### **Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Fir-rigward tal-paragrafi dwar *Superviżjoni medika, Linfomi u tumuri malinni oħra, Ġerjatrija, Iperkalimja, Ipomagnesimja u Iperuricemija, Eċċipjenti speċjali*, il-MAH ippropona l-kliem tas-CSP bħala t-test armonizzat tal-SmPC. Is-CHMP qabel mal-kliem propost mill-MAH.

Fir-rigward tas-sottosezzjonijiet dwar *infezzjonijiet, tossiċità tal-kliwi u epatotossiċità, monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin f'pazjenti bi trapjanti, pressjoni għolja, zieda fil-lipidi fid-dem, vaċċini hajjin attenwati u interazzjonijiet*, il-kliem ġie propost mill-MAH u ġie diskuss u rivedut b'mod intensiv skont it-talbiet tas-CHMP.

Bl-istess mod bħas-sezzjoni 4.2, il-kliem għal kull sottosezzjoni għall-indikazzjonijiet differenti li ma jinvolvu trapjant kienu diskussi u miftiehma bejn is-CHMP u l-MAH.

### **Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Il-MAH ippropona kliem għas-sottosezzjonijiet "*Interazzjonijiet mal-ikel, Interazzjonijiet tal-mediċina, Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin, Mediċini li jżidu l-livelli ta' ciclosporin, Interazzjonijiet rilevanti oħra tal-mediċina, Rakkomandazzjonijiet, Popolazzjoni pedjatrika u Interazzjonijiet rilevanti oħra tal-mediċina.*"

Il-MAH ippropona l-kliem tas-CSP bħala t-test armonizzat tal-SmPC għas-sezzjonijiet kollha hlief għat-test addizzjonali dwar l-interazzjonijiet ma' bosentan/ ambrisentan u antibijotiċi antraċiklini.

Is-CHMP ma qabilx mal-kliem propost mill-MAH f'din is-sezzjoni. Is-CHMP ipprova lill-MAH suggeriment dettaljat għal struttura aktar ċara u reviżjonijiet proposti għat-test kif xieraq. Is-CHMP talab ukoll lill-MAH biex jipprova informazzjoni aktar dettaljata li tista' tgħin l-aġġustamenti fid-doża. Fl-aħharnett is-CHMP kien tal-fehma li żidiet ulterjuri mal-listi ta' sustanzi li jinteraġixxu jkunu ta' importanza, abbażi ta' sħarriġ aġġornat. Fl-aħhar nett il-MAH intalab ukoll jaġġorna din is-sezzjoni b'aktar informazzjoni dwar il-potenzjal inibitorju ta' ciclosporin fuq trasportaturi oħra minbarra P-gp. Il-MAH ipprova d-dejta u l-kjarifiki mitluba kif xieraq. Kliem armonizzat ġie għalhekk miftiehem.

### **Sezzjoni 4.6 – Tqala u Treddigh**

Il-MAH ippropona kliem li dwaru s-CHMP qabel bl-eċċezzjoni ta' kumment minuri wiehed, li sussegwentement ġie kkunsidrat mill-MAH. It-test ġie miftiehem kif xieraq.

#### **Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-MAH ippropona li t-test tal-SmPC jiġi armonizzat skont s-CSP miftiehem. Is-CHMP qabel mal-kliem propost mill-MAH.

#### **Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa**

Il-MAH ippropona kliem għas-sottosezzjonijiet *Sommarju tal-profil ta' sigurtà, Doži/effetti sekondarji, Infezzjonijiet u infestazzjonijiet u Neoplażmi, ADRs oħra mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.*

Fir-rigward tas-sottosezzjoni *Sommarju tal-profil ta' sigurtà*, il-MAH ippropona l-inkluzjoni ta' sommarju ġenerali tar-reazzjonijiet avversi prinċipali li kienu rrapportati l-aktar ta' spiss fil-provi kliniċi. Is-CHMP qabel maż-żieda proposta mill-MAH.

Fir-rigward tas-sottosezzjonijiet *Doži/effetti sekondarji, Infezzjonijiet u infestazzjonijiet u Neoplażmi, ADRs oħra mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq*, il-MAH ippropona li t-test armonizzat tal-SmPC jiġi armonizzat mas-CSP miftiehem. Is-CHMP qabel ma' dan l-approċċ u l-kliem relatat kif propost mill-MAH.

Fir-rigward tal-kliem fis-sottosezzjoni *Sommarju tabulat ta' ADRs*, il-MAH għamel reviżjoni kompluta tat-tabella tal-ADRs u biddel ħafna miċ-ċifri tal-frekwenzi, f'ħafna każijiet abbażi tal-fatt li bosta ADRs kienu originaw minn dejta wara t-tqegħid fis-suq u kien hemm denominatur nieqes għall-istima ta' frekwenza. Filwaqt li rreveda l-proposta tal-MAH, fid-dawl tal-linja gwida tal-SmPC, is-CHMP hass li l-kategorija "*mħux magħruf*" għandha tintuża biss f'każijiet eċċezzjonali; il-MAH intalab jaderixxi mal-klassifika skont is-CSP sakemm ma jkunx adegwatament iġġustifikat. B' mod aktar speċifiku, fir-rigward tad-dejta dwar il-frekwenzi tal-ADRs fil-provi kliniċi, is-CHMP talab lill-MAH jiddikjara r-raġunijiet għaliex stabbilixxa frekwenzi differenti meta mqabbla ma' daww li ġew ikkalkolati u għalhekk, saru proposti fir-rigward ta' xi ADRs bħal *iperġlicemija, uġiġħ ta' ras, emigranja, skumdità addominali u iperplażja tal-ħniek*. Il-MAH aċċetta l-proposta li jemenda l-ADRs kif enfasizzat mis-CHMP.

Iddahħal ukoll tibdil ieħor fosthom bosta pożizzjonijiet degradati proposti; is-CHMP talab ġustifikazzjonijiet u dawn ġew sussegwentement ipprovduti mill-MAH. Barra minn hekk, il-MAH iċċara kif mitlub għaliex il-konguntivite, id-dipressjoni u t-telf tas-smiġħ ma ġewx inkluzi fit-tabella tal-ADRs.

Kliem rivedut ġie propost mill-MAH kif xieraq u approvat mis-CHMP.

Fl-aħħar nett f'din is-sezzjoni, il-MAH ippropona żewġ żidiet ma' din is-sezzjoni, fil-forma ta' żewġ sottosezzjonijiet dwar *Nefrotossicità akuta u kronika u Popolazzjoni pedjatrika*. Dawn il-paragrafi ma kinux inkluzi fis-CSP. Is-CHMP kien tal-fehma li t-test propost huwa rilevanti biex jiġi inkluz u għalhekk is-CHMP qabel mal-kliem kif propost mill-MAH.

#### **Sezzjoni 5.1 - Proprietajiet farmakodinamiċi**

Il-kliem propost mill-MAH kien konformi mal-istrateġija ġenerali meħuda li jiġi propost kliem armonizzat abbażi tat-tikketta approvata bl-aktar mod komuni madwar il-komunità tal-UE. Għalhekk is-CHMP qabel mal-approċċ li ttiehed mill-MAH. Madankollu is-CHMP iqis li d-dejta dwar l-użu fit-tfal fis-sindromu nefrotiku għandha tiġi inkluz taht l-intestatura *Popolazzjoni pedjatrika*. Dan il-punt ġie indirizzat mill-MAH u ġie miftiehem il-kliem.

Barra minn hekk, is-CHMP talab lill-MAH jipprovdi raġuni ċara għaliex kellu deskrizzjoni kemxejn differenti tas-sezzjoni tal-farmakodinamika f' Sandimmun (kemm orali kif ukoll injezzjoni) kontra l-verżjonijiet tal-SmPCs ta' Sandimmun Neoral. Il-MAH qabel li jikkoreġi dan u ppropona kliem għal Sandimmun u Sandimmun Neoral li kien aċċettabbli għas-CHMP.

### **Sezzjoni 5.2 - Proprietajiet farmakokinetiċi**

Il-MAH ippropona kliem għas-sottosezzjonijiet "Assorbiment, Distribuzzjoni, Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni, Popolazzjonijiet speċjali u Popolazzjoni pedjatrika" abbażi ta' test armonizzat diġà approvat fi 13-il pajjiż tal-UE. Il-kliem propost mill-MAH kien konformi mal-istrateġija ġenerali meħuda li jiġi propost kliem armonizzat abbażi tat-tikketta approvata b' mod l-aktar komuni madwar l-komunità tal-UE. Dan kien approvat mis-CHMP bl-eċċezzjonijiet ta' xi talbiet għal kjarifiki, li kienu sussegwentement ipprovduti mill-MAH b' dejta ta' appoġġ.

Il-MAH iddedika s-sottosezzjoni kollha għal paragon bejn Sandimmun u Sandimmun Neoral. Dan kien appoġġjat peress li huwa ta' interess fl-istati fejn jintużaw iż-żewġ formulazzjonijiet.

### **Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Il-MAH ippropona kliem li kien approvat f' bejn 18 u 24 SM, skont is-sottosezzjonijiet. Għalkemm it-test propost kien diġà approvat fil-maġġoranza tal-pajjiżi tal-UE, is-CHMP huwa tal-opinjoni li kien hemm il-htieġa ta' xi modifiki strutturali fit-test. Barra minn hekk, peress li minn perspettiva mhux klinika ciclosporin huwa kompost magħruf sew, is-CHMP talab lill-MAH inehhi l-paragrafu li jittratta d-dejta dwar is-sigurtà klinika fir-rigward tal-iżvilupp ta' malinnicità.

Il-MAH indirizza l-punti mqajma mis-CHMP u ppropona kliem finali għal din is-sezzjoni li s-CHMP qabel dwaru.

### **Sezzjoni 6.3 - Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Is-CHMP talab lill-MAH jiċċara d-diskrepanza fit-terminu taż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali; is-CHMP kien imħasseb dwar il-perjodi differenti ta' kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali. Il-MAH spjega li l-perjodi ta' kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali ma kinux armonizzati u ppropona li jiġi segwit l-aktar approċċ sigur għal Sandimmun (biex jiġi ffissat għal perjodu ta' 36 xahar) u l-aħħar perjodu mnaqqas għal Sandimmun Neoral approvat fil-pajjiżi tal-UE permezz ta' proċedura ta' varjazzjoni. Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH.

### **Sezzjoni 6.4 - Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Il-MAH ikkonferma li l-kundizzjonijiet għall-ħażna fl-SmPCs ta' Sandimmun Neoral, kapsuli tal-ġelatina ratba u soluzzjonijiet orali huma diġà allinjati mar-rekwiziti stabbiliti fil-Linja Gwida dwar id-Dikjarazzjoni ta' Kondizzjonijiet għall-ħażna (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 datata 19 ta' Nov 2007).

### ***Rakkomandazzjoni***

Bħala konklużjoni, abbażi tal-valutazzjoni tal-proposta tal-MAH, it-twegibiet għal-LoQ, il-LoOI u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP qabel dwar u adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti tal-PI għad-diversi preżentazzjonijiet ta' Sandimmun Neoral u ismijiet assoċjati.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq is-CHMP iqis li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' Sandimmun Neoral huwa favorevoli u l-PI armonizzat jista' jiġi approvat.

***Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif***

**Billi**

- il-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew iwwalutati abbażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Sandimmum u ismijiet assoċjati (ara Anness I).