

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Sandimmun Neoral y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Sandimmun Neoral es una formulación de microemulsión de ciclosporina. La ciclosporina es un potente inmunosupresor que se usa en los trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea en seres humanos para prevenir el rechazo del injerto y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). También se utiliza en varias afecciones que son, o pueden considerarse, de origen autoinmunitario, (uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, psoriasis y dermatitis atópica).

Al contrario que Sandimmun (formulación oleosa de ciclosporina), Sandimmun Neoral (formulación en microemulsión) aporta una mayor linealidad de la exposición a la ciclosporina, un perfil de absorción más uniforme y menor influencia por la ingesta concomitante de alimentos y por el ritmo diurno. En general, estas propiedades dan lugar a una menor variabilidad intrapaciente en la farmacocinética de la ciclosporina y una mayor correlación entre las concentraciones valle y la exposición total. Debido a estas ventajas adicionales, Sandimmun Neoral se puede administrar con independencia del horario de las comidas. Además, produce una exposición más uniforme a la ciclosporina a lo largo del día y de un día a otro siguiendo una pauta de mantenimiento.

Sandimmun Neoral se registró primero en Alemania en febrero de 1993 y en la UE se presenta en cápsulas de gelatina blanda de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y en solución oral de 100 mg/ml. Sandimmun Neoral se registró por primera vez en Suiza en diciembre de 1982; este registro se basó en los datos de eficacia y de seguridad obtenidos de estudios clínicos realizados con la formulación oleosa (Sandimmun).

Para apoyar el registro, se han efectuado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos complementarios, así como ensayos no clínicos con el medicamento Sandimmun Neoral.

En la Unión Europea (UE), Sandimmun y Sandimmun Neoral se han registrado por procedimientos nacionales. Sandimmun Neoral se presenta como Sandimmun Neoral cápsulas de gelatina blandas (10 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg) y Sandimmun Neoral solución oral, 100 mg/ml. Sandimmun se presenta como Sandimmun cápsulas de gelatina blandas (25 mg, 50 mg y 100 mg), Sandimmun 100 mg/ml solución oral y Sandimmun concentrado 50 mg/ml para solución para perfusión. No todas las concentraciones y formas farmacéuticas están registradas en todos los países ni tampoco están aprobadas todas las indicaciones en todos los países.

En octubre de 2010, Sandimmun Neoral se ha incluido en la lista de productos para la armonización del Resumen de las Características del Producto (RCP), requerida por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones. A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros (EM) respecto a la autorización de Sandimmun Neoral (y sus denominaciones asociadas), la Comisión Europea (CE) notificó a la secretaría de la EMA/CHMP un procedimiento de arbitraje oficial de conformidad con el artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones con el fin de resolver las divergencias entre los RCP de Sandimmun Neoral autorizados en cada país y en toda la UE/EEE.

- **Aspectos clínicos**

Para conseguir un RCP armonizado, el TAC usó los textos comunes a los RCP nacionales de la mayoría de los Estados miembros y la ficha técnica (CDS) del TAC para Sandimmun Neoral (de fecha 13 de febrero de 2012), así como todos los estudios existentes y las referencias bibliográficas presentados. También se usaron el perfil de seguridad básico (CSP) acordado del último procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado 13 (EE/H/PSUR/0007/001) y el EPAR del procedimiento pediátrico basado en el artículo 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Se han considerado varios problemas de falta de armonía en la información sobre el producto del siguiente modo:

Sección 4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicaciones relacionadas con trasplantes

- *Trasplante de órganos sólidos:*

De acuerdo con la estrategia general mencionada anteriormente, el TAC ha propuesto un texto para las indicaciones que ya está aprobado en la forma propuesta en 21 fichas técnicas nacionales en la UE.

El CHMP cuestionó la justificación del TAC con respecto a la lista de trasplantes de órganos especificados en la indicación. El TAC acordó con el CHMP que en la sección 4.1 no se mencionase ningún trasplante de órganos específico excepto cuando no sea adecuado su uso. El texto se revisó en consecuencia.

Con respecto al tratamiento del rechazo, las principales reservas reflejadas por el CHMP estaban relacionadas con el cambio desde tacrolimus, el tratamiento de los rechazos humorales con ciclosporina y en caso de daño crónico por aloinjertos, ya que este se ha considerado como rechazo crónico. El CHMP solicitó al TAC que recopilara todos los datos disponibles sobre el cambio a ciclosporina en caso de rechazo con cualquier otro agente inmunosupresor, no solo tacrolimus. El TAC abordó esta reserva; según los datos presentados, el CHMP estuvo de acuerdo con el TAC en que la práctica común es cambiar a otro agente en caso de rechazo. Por último, también se trató la inclusión del término rechazo «*celular*», ya que el diagnóstico de los episodios de rechazo humoral es controvertido. El CHMP opina que introducir Sandimmun Neoral para el tratamiento del rechazo es más adecuado para el rechazo celular que para el humoral debido al mecanismo de acción de los CNI. El TAC está de acuerdo con la opinión del CHMP. El texto propuesto se revisó y acordó en consecuencia.

- *Trasplante de médula ósea (TMO)*

Todos los Estados miembros, a excepción de Noruega, han aprobado la indicación para el trasplante de médula ósea y la EICH.

La eficacia de la ciclosporina se ha demostrado en receptores de trasplante de médula ósea (TMO) en ocho estudios realizados en Europa y EE. UU. con un total de 227 pacientes. Se efectuaron siete ensayos para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y un ensayo para el tratamiento de la EICH aguda. El TAC opina que la eficacia de la ciclosporina en el trasplante de médula ósea y la EICH ha quedado adecuadamente demostrada con los datos de la SAC original, los estudios clínicos publicados y el uso clínico extenso.

Sin embargo, el CHMP cuestionó la relación riesgo/beneficio de la ciclosporina en la «*prevención del rechazo de injertos en el trasplante de médula ósea*»: el CHMP solicitó al TAC que presentara datos que confirmaran una relación riesgo/beneficio favorable de la ciclosporina en términos de frecuencia de fracaso de los injertos de células madre/injertos, además de la relación riesgo/beneficio del tratamiento de acondicionamiento. En su respuesta, el TAC confirmó que los datos de estos estudios, así como la gran experiencia clínica, respaldan la indicación de «*Prevención del rechazo de injertos*» para la ciclosporina. El CHMP está de acuerdo con la postura del TAC.

Además, el CHMP también ha solicitado una aclaración de la relación riesgo/beneficio de la ciclosporina en la prevención del rechazo de injertos en el trasplante de células madre no mieloablativo; el CHMP revisó la postura del TAC y consideró innecesario especificar el trasplante de células madre mieloablativo frente a no mieloablativo en la indicación de ciclosporina.

Por último, el CHMP también solicitó al TAC que debatiera si el título «*trasplante de médula ósea*» se debe actualizar a «*trasplante alogénico de células madre*», es decir, con independencia de la fuente (externa al huésped) de las células madre y de los blastos. El TAC abordó las reservas del CHMP; el CHMP opina que la experiencia clínica respalda los añadidos propuestos en la indicación. Se acordó un texto acorde al mismo.

Indicaciones no relacionadas con trasplantes

- *Uveítis endógena*

El texto propuesto por el TAC para la indicación en la uveítis y la uveítis de Behçet está aprobado en 14 países de la UE.

Se han revisado de los expedientes originales de Sandimmun de los principales mercados, por ejemplo Francia, EE.UU. y el Reino Unido, que contienen los resultados clínicos de un total de 15 estudios internacionales. El expediente de Sandimmun se usó de base para la revisión, ya que el expediente complementario que respalda la aprobación de la nueva formulación de la ciclosporina (Sandimmun Neoral) se basó en la evaluación farmacocinética que demostró equivalencia entre las dos formas de ciclosporina (la formulación oleosa frente a la formulación en microemulsión). También se examinaron y se revisaron los estudios presentados para las renovaciones de la autorización de comercialización en la UE.

En el momento de la presentación de la formulación oleosa de ciclosporina, Sandimmun, en 1987, se disponía de un resumen exhaustivo de los datos clínicos sobre la uveítis endógena (Nussenblatt 1987). Con el fin de evaluar la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la uveítis posterior e intermedia con riesgo de pérdida de visión, se llevaron a cabo dos tipos de estudios: abiertos y enmascarados con control.

El CHMP observó que la mayoría de los pacientes se beneficiaba del tratamiento con la ciclosporina en todos los informes. Aunque algunos pacientes experimentaron reacciones adversas (por lo general, nefrotoxicidad, hipertensión y trastornos metabólicos), el CHMP observó que estas reacciones eran muy conocidas y que podían tratarse modificando la dosis.

A partir de los datos aportados y de otros datos publicados, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio para la ciclosporina en el tratamiento de la uveítis refractaria endógena, incluida la uveítis de Behçet, es favorable.

Además, el CHMP planteó preguntas sobre el riesgo de empeoramiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet por la ciclosporina. Según los datos bibliográficos y complementarios, el TAC opina que los datos presentados apoyan la relación riesgo/beneficio favorable de la indicación al tiempo que recomienda el uso de la ciclosporina como tratamiento sistémico, tanto para la uveítis no infecciosa como para las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet en pacientes sin manifestaciones neurológicas. Se acordó un texto acorde al mismo.

- *Síndrome nefrótico (SN)*

El texto para la indicación propuesta por el TAC para el síndrome nefrótico está aprobado en 16 países de la UE.

La eficacia de Sandimmun (formulación oleosa de ciclosporina) se ha demostrado en 4 estudios aleatorizados controlados y 5 no controlados. Los resultados clínicos de estos 9 estudios clínicos se analizaron usando una combinación de datos de todos los estudios (controlados y no controlados). En paralelo a estos 9 estudios efectuados, se tuvieron que interrumpir prematuramente 2 estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo, y 1 estudio multicéntrico, en los que se comparaban ciclosporina y ciclofosfamida en pacientes resistentes a los esteroides, por falta de pacientes adecuados que hubieran otorgado el consentimiento para recibir un placebo o un agente citostático.

También se aportaron datos en niños de estudios controlados y no controlados. En el momento de la presentación, los pacientes de 17 años de edad como máximo se consideraron «niños».

A la luz del anterior conjunto de datos, el CHMP consideró que la eficacia de Sandimmun (formulación oleosa de ciclosporina) se había demostrado en 4 estudios aleatorizados controlados y 5

no controlados, además de en estudios efectuados en pacientes pediátricos. Además, en ensayos recientes, se ha confirmado el beneficio de Sandimmun Neoral en diferentes formas del síndrome nefrótico en niños y adultos.

No obstante, el CHMP tenía reservas sobre el hecho de que la indicación actual era demasiado amplia, ya que el uso en la glomerulonefritis secundaria era controvertido. Por tanto, el CHMP solicitó al TAC que justificara la relación riesgo/beneficio favorable para todas las afecciones nefróticas a excepción de la glomerulonefritis de cambios mínimos primaria, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria o la glomerulonefritis membranosa primaria. El CHMP opina que la indicación debe limitarse a los casos de glomerulonefritis primaria como se ha especificado anteriormente. El TAC estuvo de acuerdo con la opinión del CHMP y se acordó un texto en consecuencia.

- *Artritis reumatoide (AR)*

El texto para la indicación propuesta por el TAC para la artritis reumatoide está aprobado en 13 países de la UE.

La justificación aportada por el TAC para la indicación propuesta se basó en los siguientes datos: en el estudio piloto inicial en artritis reumatoide activa, se utilizó una dosis de 10 mg/kg/día, la mitad de la dosis empleada en el trasplante de órganos sólidos en ese momento. El prometedor beneficio se vio descompensado por la disfunción renal y la hipertensión. Posteriormente, en estudios con dosis menores, se demostró una relación riesgo/beneficio más favorable. En los ensayos europeos doble ciego controlados, se usaron 5 mg/kg/día, lo que permitió un ajuste descendente de la dosis para encontrar la máxima tolerada. La disfunción renal superior al umbral crítico, definido como un incremento del nivel de creatinina en un 30-50 % con respecto al valor basal, fue menos problemática cuando la dosis inicial era de 2,5 mg/kg/día. Los grupos de control usaban un placebo o azatioprina o D-penicilamina. Estos datos, junto con la experiencia con ciclosporina en otras enfermedades no relacionadas con trasplantes, ayudaron a diseñar los cuatro ensayos pivotaes doble ciego y controlados con placebo realizados con Sandimmun (SIM) en la AR grave en EE. UU. y Canadá.

El TAC presentó, respectivamente, los resultados de eficacia clínica de los estudios de EE. UU. y Canadá y, después, de los estudios europeos.

La artritis reumatoide es una indicación terapéutica aprobada en todos los países de la UE. La ciclosporina se ha estudiado extensamente en varios ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide en los que el tratamiento convencional es ineficaz o inadecuado, así como en muchos estudios publicados que informan sobre el uso de la ciclosporina en esta indicación. El CHMP considera que los datos disponibles confirman el uso de la ciclosporina en la indicación siguiente: «*Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave*».

- *Psoriasis*

La psoriasis es una indicación terapéutica aprobada en todos los países de la UE. Según el exhaustivo resumen de datos clínicos sobre la psoriasis y las referencias aportadas por el TAC, el CHMP considera aceptables los argumentos presentados por el TAC y, por consiguiente, acepta los textos que este propone.

- *Dermatitis atópica*

El TAC ha propuesto el texto siguiente para esta indicación: «*Sandimmun Neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave cuando se requiera una terapia sistémica*». El texto para la indicación propuesta por el TAC para la dermatitis atópica se ha aprobado en 15 países de la UE.

La ciclosporina se ha estudiado en varios ensayos clínicos de dermatitis atópica, aunque los estudios se consideran pequeños según los criterios modernos. Quince países de la UE ya tienen exactamente la ficha propuesta y, para aquéllos que no la tienen, las variaciones no se consideran grandes. Por

tanto, según el resumen de datos clínicos sobre dermatitis atópica y las referencias aportadas por el TAC, el CHMP considera aceptables los argumentos presentados por el TAC y, por consiguiente, acepta los textos mencionados anteriormente.

- *Anemia aplásica*

La indicación de anemia aplásica solo está aprobada en Francia. Como se recoge en las actas de la reunión previa al arbitraje mantenida el 27 de julio de 2011 sobre cómo plantear la armonización de las fichas técnicas, la Agencia acordó con el TAC la propuesta de usar el texto del RCP común a la mayoría de los Estados miembros, las fichas técnicas de Sandimmun y Sandimmun Neoral, justificadas por la revisión de los estudios existentes y las referencias bibliográficas.

De conformidad con este acuerdo, el TAC no incluyó la indicación de anemia aplásica en la ficha armonizada de Sandimmun y Sandimmun Neoral, ya que esta indicación solo está aprobada en uno de 27 Estados miembros y no está recogida en las CDS de Sandimmun y Sandimmun Neoral. El CHMP respalda esta propuesta.

Sección 4.2. Posología y forma de administración

Esta sección contiene partes generales y subsecciones distintas para cada indicación. A continuación se revisa la totalidad de la sección 4.2, subsección por subsección.

Posología:

El TAC ha propuesto el texto siguiente para la posología: *«Los intervalos de dosis indicados para la administración oral son solo orientativos. Las dosis diarias de Neoral se deben administrar siempre divididas en dos tomas»*. El CHMP respalda la frase del TAC *«Los intervalos de dosis indicados para la administración oral son solo orientativos»*. No obstante, el CHMP solo respaldó en parte la frase *«Las dosis diarias de Neoral se deben administrar siempre divididas en dos tomas»*, ya que debe omitirse la palabra *«siempre»* (en algunos casos puede ser necesario fraccionar la dosis del medicamento en tres tomas diarias).

Además, el CHMP solicitó al TAC que especificara en el RCP si Sandimmun/Sandimmun Neoral debe administrarse con o sin alimentos, o si la administración debe realizarse con independencia de la ingesta concomitante de alimentos. Considerando la estrecha ventana terapéutica para la ciclosporina, el CHMP solicitó al TAC que considerara la ingesta de la ciclosporina con el fin de reducir la variabilidad intraindividual. El TAC reconoció que los alimentos afectan a la absorción de la ciclosporina tanto a partir de la formulación de Sandimmun como, en menor medida, a partir de la formulación de Sandimmun Neoral. El TAC indicó en su serie de respuestas que, posiblemente, los cambios absolutos se consideren pequeños, pero que, a la vista de la estrecha ventana terapéutica de la ciclosporina, sería preferible una administración del medicamento normalizada en relación con los alimentos con el fin de reducir la variabilidad intraindividual. Por tanto, el TAC ha aceptado revisar el texto, recomendando la administración de Sandimmun Neoral con una pauta uniforme en cuanto a la hora del día y en relación con las comidas, del siguiente modo: *«Las dosis diarias de Sandimmun/Sandimmun Neoral siempre se deben administrar divididas en dos tomas distribuidas uniformemente a lo largo del día, tomadas a la misma hora del día, por ejemplo por la mañana y por la noche. Se recomienda administrar Sandimmun Neoral con una pauta uniforme en cuanto a la hora del día y en relación con las comidas»*. El CHMP respaldó este texto.

Por último, partiendo de la base de que la ciclosporina es un principio activo potente asociado a importantes reservas de seguridad, el CHMP opinó que en la sección sobre la posología se debe indicar claramente que el tratamiento con Sandimmun/Sandimmun Neoral debe estar a cargo de especialistas en el área terapéutica correspondiente; en consecuencia, se acordó un texto general, que se incluyó en la sección 4.2.

Vigilancia general de la posología

El CHMP opinó que faltaba un mensaje general sobre la importancia de la vigilancia para guiar la posología. Este tipo de información concuerda con los RCP de varios Estados miembros.

El CHMP planteó reservas por el hecho de que el TAC había propuesto diferentes estrategias de vigilancia para las poblaciones sometidas a trasplante o no sometidas a trasplante, ignorando la determinación de los niveles en sangre en las indicaciones distintas a los trasplantes. En respuesta a la petición del CHMP, el TAC adaptó la información añadiendo cuidadosas referencias a las opciones de determinación de los niveles en sangre para indicaciones que no son trasplantes y subrayando adicionalmente los protocolos de actuación para las indicaciones relacionadas con los trasplantes. Este enfoque fue aceptable para el CHMP y, en consecuencia, se acordaron los textos de las secciones 4.2 y 4.4.

Indicaciones relacionadas con trasplantes:

El TAC propuso dos textos diferentes para cada uno de los párrafos sobre trasplantes:

- *Trasplante de órganos sólidos*

Partiendo del texto aprobado con mayor frecuencia en los Estados miembros de la UE y la versión reciente de la ficha técnica (CDS) de la empresa, fechada el 13 de febrero de 2012, el TAC propuso un texto ya aprobado en 13 Estados miembros de la UE.

En los estudios originales de Sandimmun, se han utilizado dosis iniciales en el intervalo de 14-18 mg/kg/día, que se redujeron posteriormente a una dosis de mantenimiento en el intervalo de 6-10 mg/kg/día. La administración se inició en las 2-20 horas anteriores a la intervención. Basándose en que los valores de C_{máx} y AUC alcanzados con Sandimmun Neoral fueron más elevados que con Sandimmun, las dosis individualizadas resultantes de Sandimmun Neoral fueron, de media, menores que las de Sandimmun. Por tanto, este hecho apoya la utilización de las dosis menores propuestas para Sandimmun Neoral en el RCP propuesto. No obstante, ya que los estudios incluidos en el expediente original de Sandimmun son antiguos y, por consiguiente, la posología basada en estos datos es obsoleta en comparación con las diferentes pautas para trasplante usadas hoy en día, el CHMP opinó que la dosis también se debe guiar mediante la vigilancia de los niveles en sangre de la ciclosporina. El TAC aceptó la opinión del CHMP y, por consiguiente, revisó en consecuencia el texto de la posología en la indicación relacionada con trasplantes de órganos sólidos.

- *Trasplante de médula ósea*

El TAC aportó información exhaustiva, incluyendo la posología empleada en estudios clínicos que apoyaron la aprobación de Sandimmun y Sandimmun Neoral en las indicaciones relacionadas con el trasplante de médula ósea. Después de analizar el conjunto de datos, el CHMP aceptó la posología propuesta en la indicación relacionada con el trasplante de médula ósea tal como estaba aprobada en 16 Estados miembros de la UE.

Indicaciones no relacionadas con trasplantes:

El TAC ha propuesto un nuevo texto general para introducir el párrafo sobre indicaciones no relacionadas con trasplantes como recomendación general. El CHMP estuvo de acuerdo con que era relevante incluir la información general aplicable a todas estas indicaciones. No obstante, el CHMP consideró que este párrafo debía complementarse con las recomendaciones de realizar más controles (por ejemplo de la función hepática, de los niveles de bilirrubina, de electrolitos en suero y de la tensión arterial) y que es preferible usar la tasa de filtración glomerular determinada mediante un procedimiento fiable y reproducible en lugar de los niveles de creatinina en suero. Adicionalmente, además de una monitorización más exhaustiva de la función renal, el CDMP opinó que en estas indicaciones también era importante una vigilancia ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre. El TAC propuso el texto acorde con el fin de incluir estas recomendaciones realizadas por el CHMP.

Por último, el TAC recomendó la administración oral en indicaciones no relacionadas con trasplantes debido a la falta de datos y al riesgo de reacciones anafilácticas con el uso intravenoso; el CHMP estuvo de acuerdo. No obstante, en caso de que exista una incapacidad más prolongada para usar ciclosporina oral, se deberá considerar el uso de la ciclosporina IV con la condición de que se tomen precauciones para administrar una dosis IV adecuada. Por consiguiente, el TAC propuso un texto para abordar esta cuestión que el CHMP aceptó.

Además de este párrafo de introducción sobre las indicaciones no relacionadas con trasplantes, el TAC propuso una posología para cada una de ellas (es decir, uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica). Basándose en la evaluación de la propuesta del TAC, las respuestas a la LoQ y la LoOI, y después del debate del Comité, el CHMP acordó un texto armonizado de la sección 4.2 en consonancia para las indicaciones no relacionadas con trasplantes.

Cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral

El TAC propuso un texto para las recomendaciones relacionadas con el cambio entre Sandimmun y Sandimmun Neoral de acuerdo con el texto aprobado en 9 países. Dado que no todos los países disponen de dicho texto, este se ha incluido en sus fichas nacionales y, como en algunos países solo está disponible Sandimmun Neoral, el TAC recomendó acortar el texto propuesto. El CHMP estuvo de acuerdo con este argumento y revisó debidamente el texto.

Cambio entre las formulaciones de ciclosporina oral

El texto propuesto por el TAC ya está aprobado en 24 países y en varios países más la información es muy parecida. El TAC ha considerado que la información incluida en la ficha armonizada propuesta proporcionaba información relevante al médico que realiza la prescripción para optimizar el tratamiento de los pacientes. No obstante, a la luz de las reservas del CHMP, el TAC revisó y acortó el texto propuesto inicialmente para llegar a un texto final que fue respaldado por el CHMP.

Poblaciones especiales

En cuanto a la sección de «indicaciones no relacionadas con trasplantes», el TAC propuso asimismo una posología para cada una de las poblaciones especiales (es decir, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, población pediátrica y población de personas de edad avanzada). Según la evaluación de la propuesta del TAC, las respuestas a la LoQ y la LoOI, y después del debate del Comité, el CHMP acordó en consonancia un texto armonizado para la sección 4.2 para las poblaciones especiales.

Forma de administración

El TAC propuso el texto relativo a la forma de administración oral aprobado en 12 países de la UE. El CHMP consideró el texto propuesto aceptable.

Secciones 4.3 a 4.9. Desde «Contraindicaciones» a «Sobredosis»

El enfoque adoptado por el TAC para elaborar una propuesta de RCP armonizado en cuanto a sus secciones de seguridad (secciones 4.3 a 4.9) fue partir de la ficha técnica (CDS) del TAC recientemente actualizada de Sandimmun Neoral, de fecha 13 de febrero de 2012 (como justifica una revisión de los estudios existentes presentados e identificados en las referencias bibliográficas) y el perfil de seguridad básico (CSP) finalizado del último procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

De conformidad con las directrices de la UE sobre la aplicación del resultado de un procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado, los 29 países de la UE han presentado, en un plazo de 4 meses tras la emisión del CSP, una modificación para llevar a la práctica el CSP acordado. Debido a que en febrero de 2011 la comunidad de la UE había acordado una ficha armonizada mediante el procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado 13,

la postura del TAC era utilizar todo el CSP acordado (es decir, sin ningún cambio posterior). En noviembre de 2011, se inició una revisión completa de la ficha de la empresa (las CDS de ambos productos Sandimmun y Sandimmun Neoral). Como resultado de esta revisión completa, las dos CDS finalizaron con una fecha de emisión de 13 de febrero de 2012. En este contexto, el TAC realizó una comparación exhaustiva de la información del CSP acordado de febrero de 2011 y de las secciones de seguridad de las nuevas CDS emitidas. Para garantizar que la información de seguridad básica de las CDS actualizadas concuerde con la información del CSP acordado, el TAC ha propuesto considerar incluir la información sobre seguridad recién incorporada en la CDS en el CSP acordado y, por tanto, en las secciones relacionadas con la seguridad del RCP de la UE armonizado. De manera que, la ficha armonizada para la sección de seguridad del RCP propuesta por el TAC se realizó en función del CSP acordado y se reforzó con información recién añadida de la revisión completa de las fichas del TAC (CDS).

El CHMP está de acuerdo con el enfoque adoptado por el TAC.

Sección 4.3. Contraindicaciones

Como se ha indicado anteriormente, el TAC propuso el siguiente texto para el párrafo mencionado anteriormente basado en los textos usados en las CDS y los CSP.

La ciclosporina está contraindicada para algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) debido a su potencial inhibidor del CYP3A4 y/o la P-gp de la ciclosporina. El TAC debatió la necesidad de incluir una contraindicación de las estatinas para la ciclosporina y la necesidad de indicar otras contraindicaciones para otros medicamentos/preparados vegetales.

El CHMP consideró que el uso de productos a base de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) en el tratamiento de una depresión leve no contrarrestaba el riesgo de rechazo agudo de un órgano causado por inducción de la hierba de San Juan; el CHMP solicitó la introducción de la correspondiente contraindicación. No obstante, sobre los inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas), el CHMP acordó que no se podía justificar una contraindicación estricta, pero que se debe reforzar la información de la sección 4.4.

Además, el CHMP consideró que los sustratos del CYP3A4 y/o la P-gp cuyos niveles elevados en plasma se asocian a problemas de seguridad graves no se deben combinar con la ciclosporina (por ejemplo, dabigatrán etexilato, bosentán, aliskireno). El TAC aceptó incluir la contraindicación mencionada anteriormente. Se acordó un texto acorde al mismo.

Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Con respecto a los párrafos concernientes a *Supervisión médica, linfomas y otras neoplasias, Geriátría, Hipertensiemia, Hipomagnesiemia e Hiperuricemia y Excipientes especiales*, el TAC propuso el texto del CSP como texto armonizado del RCP. El CHMP aceptó el texto propuesto por el TAC.

En referencia a las subsecciones sobre *Infecciones, Toxicidad renal y hepatotoxicidad, Control de los niveles de ciclosporina en pacientes trasplantados, Hipertensión, Incremento de los niveles de lípidos, Vacunas con microorganismos vivos atenuados e Interacciones*, el TAC propuso textos que se debatieron y repasaron exhaustivamente a petición del CHMP.

De un modo similar a la sección 4.2, el CHMP y el TAC trataron y acordaron los textos de cada una de las subsecciones para las diferentes indicaciones no relacionadas con trasplantes.

Sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El TAC propuso textos para las subsecciones «*Interacciones con los alimentos, Interacciones con otros medicamentos, Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina, Fármacos que*

incrementan los niveles de ciclosporina, Otras interacciones farmacológicas relevantes, Recomendaciones, Población pediátrica y Otras interacciones farmacológicas relevantes».

El TAC propuso el texto del CSP como el texto del RCP armonizado para todas las secciones a excepción del texto adicional sobre interacciones con bosentán/ambrisentán y antibióticos del grupo de las antraciclinas.

El CHMP no aceptó el texto propuesto por el TAC en esta sección. El CHMP proporcionó al TAC una propuesta detallada con una estructura más clara y propuso la revisión de los textos en consonancia. El CHMP también solicitó al TAC que proporcionara información más detallada que pudiera ayudar a ajustar las dosis. Por último, el CHMP opinó que sería útil añadir a las listas otros fármacos que interactúan con el medicamento según una investigación actualizada. Finalmente, también se solicitó al TAC que actualizara esta sección con más información sobre el potencial de la ciclosporina de inhibir otros transportadores distintos a la P-gp. El TAC proporcionó los datos y aclaraciones solicitados correspondientes. Por consiguiente, se acordó un texto armonizado.

Sección 4.6. Embarazo y lactancia

El TAC propuso un texto que el CHMP aceptó, a excepción de un comentario secundario, que el TAC tuvo en cuenta después. Se acordó un texto acorde al mismo.

Sección 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El TAC propuso armonizar el texto del RCP junto con el CSP acordado. El CHMP aceptó el texto propuesto por el TAC.

Sección 4.8. Reacciones adversas

El TAC propuso textos para las subsecciones «*Resumen del perfil de seguridad, Dosis/efectos secundarios, Infecciones e infestaciones y neoplasias, Otras reacciones adversas de la experiencia posterior a la comercialización*».

Con respecto a la subsección *Resumen del perfil de seguridad*, el TAC propuso incluir un resumen general de las principales reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos. El CHMP aceptó el añadido propuesto por el TAC.

Con respecto a las subsecciones «*Dosis/efectos secundarios, Infecciones e infestaciones y neoplasias, Otras reacciones adversas de la experiencia posterior a la comercialización*», el TAC propuso uniformar el texto del RCP armonizado con el CSP acordado. El CHMP está de acuerdo con este enfoque y con los textos relacionados propuestos por el TAC.

Con respecto a los textos contenidos en la subsección *Resumen tabulado de las reacciones adversas*, el TAC realizó una revisión completa de la tabla de reacciones adversas y cambió muchas de las cifras de frecuencia, en la mayoría de los casos debido a que varias reacciones adversas procedían de datos posteriores a la comercialización y faltaba un denominador para la estimación de una frecuencia. Al revisar la propuesta del TAC, a la luz de las guías para RCP, el CHMP consideró que la categoría «*no conocida*» debe usarse únicamente en casos excepcionales; se solicitó al TAC que siguiera la clasificación de acuerdo con el CSP a menos que estuviera adecuadamente justificado. Más específicamente, considerando los datos sobre las frecuencias de las reacciones adversas en los ensayos clínicos, el CHMP solicitó al TAC que indicara las razones para establecer frecuencias diferentes a las que habían sido calculadas y, por consiguiente, se realizaron propuestas con respecto a algunas reacciones adversas, como, por ejemplo, *hiperglucemia, cefalea, migraña, molestias abdominales e hiperplasia gingival*. El TAC aceptó la propuesta de modificar las reacciones adversas tal como indicó el CHMP.

También se introdujeron otros cambios, incluyendo varias propuestas de disminución del grado; el CHMP solicitó justificaciones que el TAC aportó después. Además, el TAC aclaró, según lo solicitado, la razón por la cual no se han incluido en la tabla de reacciones adversas la conjuntivitis, la depresión y la pérdida de audición.

Por consiguiente, el TAC propuso un texto revisado que el CHMP aceptó.

Por último, en esta sección, el TAC propuso dos añadidos con el formato de dos nuevas subsecciones sobre *Nefrotoxicidad aguda y crónica* y *Población pediátrica*. Estos apartados no estaban incluidos en el CSP. El CHMP opinó que el texto propuesto es pertinente y, por tanto, aceptó los textos propuestos por el TAC.

Sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas

El TAC propuso textos de acuerdo con la estrategia general adoptada para proponer un texto armonizado basado en la ficha técnica aprobada con mayor frecuencia en la comunidad de la UE. Por consiguiente, el CHMP aceptó el enfoque adoptado por el TAC. No obstante, el CHMP considera que los datos de uso en niños con síndrome nefrótico deben incluirse bajo el epígrafe *Población pediátrica*. El TAC abordó esta cuestión y se acordó un texto.

Además, el CHMP solicitó al TAC que proporcionara una justificación clara de las ligeras diferencias en la descripción de la sección de farmacodinamia en las versiones de los RCP de Sandimmun (tanto oral como en inyección) frente a Sandimmun Neoral. El TAC acordó corregirla y propuso un texto para Sandimum y Sandimum Neoral, que aceptó el CHMP.

Sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas

El TAC propuso textos para las subsecciones «*Absorción, Distribución, Biotransformación y eliminación, Poblaciones especiales y Población pediátrica*» basadas en un texto armonizado ya aprobado en 13 países de la UE. El texto propuesto por el TAC concordaba con la estrategia general adoptada para proponer un texto armonizado basado en la ficha aprobada con mayor frecuencia en la comunidad de la UE. El CHMP respaldó dicho texto a excepción de algunos aspectos sobre los que solicitó aclaraciones, aportadas después por el TAC con datos complementarios.

El TAC dedicó la totalidad de la subsección a una comparación entre Sandimmun y Sandimmun Neoral, que se respaldó debido a que es de interés en los Estados en los que se usan ambas formulaciones.

Sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El TAC propuso un texto que estaba aprobado en entre 18 y 24 Estados miembros, dependiendo de las subsecciones. Aunque el texto propuesto ya estaba aprobado en la mayoría de los países de la UE, el CHMP opina que es necesaria alguna modificación estructural del texto. Además, dado que, desde un punto de vista no clínico, la ciclosporina es un compuesto muy conocido, el CHMP solicitó al TAC que eliminara el apartado concerniente a los datos de seguridad clínica sobre la presentación de neoplasias malignas.

El TAC abordó los puntos planteados por el CHMP y propuso un texto final para esta sección que el CHMP aceptó.

Sección 6.3. Periodo de validez

El CHMP solicitó al TAC que aclarara la discrepancia en el periodo validez; el CHMP tenía reservas sobre los diferentes periodos de validez. El TAC explicó que los periodos de validez no estaban armonizados y propuso seguir la posición más segura para Sandimmun (fijar un periodo de 36 meses)

y el último periodo reducido para Sandimmun Neoral aprobado en los países de la UE mediante un procedimiento de modificación. El CHMP estuvo de acuerdo con la propuesta del TAC.

Sección 6.4. Precauciones especiales de conservación

El TAC confirmó que las condiciones de conservación de los RCP de Sandimmun Neoral cápsulas de gelatina blandas y soluciones orales ya son acordes a los requisitos fijados por las Guías sobre la Declaración de las Condiciones de Conservación (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, fecha 19 de noviembre de 2007).

Recomendación

En conclusión, según la evaluación de la propuesta del TAC, las respuestas a la LoQ y la LoOI y tras los debates del Comité, el CHMP acordó y adoptó juegos de documentos de información sobre el producto armonizados para las diversas presentaciones de Sandimmun Neoral y denominaciones asociadas.

Basándose en lo anterior, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Sandimmun Neoral es favorable y que se pueden aprobar los textos armonizados de la información sobre el producto.

Motivos para la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que:

- el objeto del arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- se han revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por el/los titular(es) de las autorizaciones de comercialización según la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Sandimmun y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).