

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I)

Sandimmun Neoral est une formulation microémulsionnée de la ciclosporine. La ciclosporine est un puissant agent immunosuppresseur utilisé dans les transplantations d'organes solides et de moelle osseuse chez l'homme, pour la prévention du rejet de la greffe et de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD, *Graft versus Host Disease*). La ciclosporine est également utilisée dans différentes maladies qui sont connues pour avoir une origine auto-immune ou qui peuvent être considérées comme telles (uvéïte endogène, syndrome néphrotique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis et dermatite atopique).

Par comparaison à Sandimmun (formulation huileuse de la ciclosporine), Sandimmun Neoral (formulation microémulsionnée) permet d'obtenir une meilleure linéarité de l'exposition à la ciclosporine en fonction de la dose, un profil d'absorption plus constant et une moindre sensibilité à l'effet de la prise concomitante de nourriture et du rythme circadien. Globalement, ces propriétés conduisent à une variabilité interindividuelle plus faible des propriétés pharmacocinétiques de la ciclosporine et à une corrélation plus forte entre les concentrations au creux et l'exposition totale. Il résulte de ces avantages supplémentaires que Sandimmun Neoral peut être administré indépendamment des heures de repas. De plus, Sandimmun Neoral permet d'obtenir une exposition à la ciclosporine plus uniforme tout au long de la journée et d'un jour à l'autre avec une posologie d'entretien.

Sandimmun Neoral a été enregistré pour la première fois en Allemagne, en février 1993, et est disponible dans l'Union européenne (UE) sous la forme Sandimmun Neoral capsules de gélatine molle, 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg, ainsi que Sandimmun Neoral solution orale, 100 mg/ml. L'enregistrement de Sandimmun Neoral était fondé sur des données d'efficacité et de sécurité issues d'études cliniques, réalisées avec la formulation huileuse (Sandimmun), enregistrée pour la première fois en Suisse, en décembre 1982. Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques complémentaires, ainsi que des essais non cliniques ont été menés avec le médicament Sandimmun Neoral pour être présentés à l'appui de son enregistrement.

Dans l'UE, Sandimmun et Sandimmun Neoral ont été enregistrés via des procédures nationales. Sandimmun Neoral est disponible sous la forme de Sandimmun Neoral capsules de gélatine molle (10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg) et de Sandimmun Neoral solution orale, 100 mg/ml. Sandimmun est disponible sous la forme de Sandimmun gélules de gélatine (25 mg, 50 mg et 100 mg), de Sandimmun solution orale, 100 mg/ml, ainsi que de Sandimmun solution concentrée à diluer pour solution pour perfusion, 50 mg/ml. Tous les dosages et toutes les formes pharmaceutiques ne sont pas enregistrés dans chaque pays. De plus, toutes les indications ne sont pas approuvées dans chaque pays.

En octobre 2010, Sandimmun Neoral a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), à la demande du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation de Sandimmun Neoral (et noms associés), la Commission européenne (CE) a notifié au secrétariat de l'EMA/du CHMP une saisine officielle au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre les RCP Sandimmun Neoral autorisés au niveau national dans l'ensemble de la zone UE/EEE.

- **Aspects cliniques**

Pour harmoniser le RCP, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) a utilisé la formulation qui est commune aux RCP nationaux dans la majorité des États membres et à la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) du titulaire de l'AMM pour Sandimmun Neoral (datée du 13 février 2012), ainsi qu'aux anciennes études et références bibliographiques présentées. Le profil de sécurité principal CSP (*Core Safety Profile*) approuvé lors de la procédure de partage des tâches

(EE/H/PSUR/0007/001) relatives au dernier rapport périodique de sécurité (PSUR n°13) et le rapport public d'évaluation adopté lors de la procédure pédiatrique (CZ/W/04/pdWS/01, 2010) au titre de l'article 45, ont également été utilisés.

Plusieurs domaines en dysharmonie dans les informations sur le produit ont été examinés comme suit:

Rubrique 4.1 –Indications thérapeutiques

Indications de transplantation

- *Transplantation d'organes solides*

Conformément à la stratégie générale mentionnée ci-dessus, le titulaire de l'AMM a proposé une formulation pour l'indication qui est déjà approuvée telle que proposée dans 21 libellés nationaux dans l'UE.

Le CHMP a mis en question la justification du titulaire de l'AMM en ce qui concerne la liste de transplantations d'organes spécifiques dans l'indication. Le titulaire de l'AMM était d'accord avec le CHMP sur le fait qu'aucune transplantation d'organe spécifique ne doit être mentionnée dans la rubrique 4.1, sauf si l'utilisation du médicament n'est pas appropriée dans le cas concerné. La formulation a été révisée en conséquence.

Concernant le traitement du rejet, les principales inquiétudes exprimées par le CHMP concernaient le passage du tacrolimus à Sandimmun, le traitement par la cyclosporine des rejets humoraux de greffes et le cas de lésion chronique de l'allogreffe, celui-ci étant considéré comme un rejet chronique. Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de rassembler toutes les données disponibles sur le passage à la cyclosporine en cas de rejet avec tout autre agent immunosuppresseur, pas uniquement avec le tacrolimus. Le titulaire de l'AMM a traité cette question; sur la base des données présentées, le CHMP a convenu avec le titulaire de l'AMM que la pratique courante consiste à changer d'agent immunosuppresseur en cas de rejet. Enfin, l'inclusion du terme rejet «cellulaire» a également été discutée, car le diagnostic des épisodes de rejet humoral est controversé. Le CHMP est d'avis que l'introduction de Sandimmun Neoral pour le traitement du rejet est plus appropriée pour le rejet cellulaire que pour le rejet humoral, sur la base du mécanisme d'action des inhibiteurs de la calcineurine (ICN). Le titulaire de l'AMM est d'accord avec le point de vue du CHMP. La formulation proposée a été révisée et acceptée en conséquence.

- *Transplantation de moelle osseuse (TMO)*

Dans tous les États membres, sauf en Norvège, l'indication de transplantation de moelle osseuse et de GvHD est approuvée.

L'efficacité de la cyclosporine a été démontrée chez les receveurs d'une transplantation de moelle osseuse (TMO) dans huit études réalisées en Europe et aux États-Unis, chez 227 patients au total. Sept essais ont été menés pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), un essai pour le traitement de la GvHD aiguë. Le titulaire de l'AMM estime que l'efficacité de la cyclosporine dans la transplantation de moelle osseuse et la GvHD est bien établie sur la base des données présentées dans la demande initiale d'AMM, des études cliniques publiées et de l'utilisation clinique largement répandue.

Cependant, le CHMP a mis en question le rapport bénéfice/risque de la cyclosporine dans la «*Prévention du rejet de greffe après une transplantation de moelle osseuse*»: le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de présenter des données confirmant un rapport bénéfice/risque positif de la cyclosporine en termes de fréquence de la prise ou de l'échec de la greffe de cellules souches, au-delà du rapport bénéfice/risque (B/R) du traitement de conditionnement. Dans sa réponse, le titulaire de l'AMM a confirmé que les données de ces études, ainsi qu'une vaste expérience clinique étayaient l'indication de «*Prévention du rejet de greffe*» pour la cyclosporine. Le CHMP est d'accord avec la position du titulaire de l'AMM.

De plus, le CHMP a également demandé une clarification du B/R de la cyclosporine dans la prévention du rejet de greffe après une transplantation de cellules souches non myéloablatives; le CHMP a examiné la

position du titulaire de l'AMM et a considéré qu'il n'était pas nécessaire de préciser myéloablative vs non myéloablative pour la transplantation de cellules souches dans l'indication de la ciclosporine.

Enfin, le CHMP a aussi demandé au titulaire de l'AMM de discuter la question de savoir si l'intitulé «*Transplantation de moelle osseuse*» doit être actualisé en «*Transplantation allogénique de cellules souches*», c'est-à-dire indépendante de la source (autre que non hôte) des cellules souches et des blastes. Le titulaire de l'AMM a répondu aux inquiétudes du CHMP; le comité estime que l'expérience clinique étaye les ajouts proposés pour l'indication. Une formulation a été acceptée en conséquence.

Indications autres que les transplantations

- *Uvéite endogène*

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour l'indication d'uvéite et d'uvéite de Behçet est approuvée dans 14 pays de l'UE.

Les dossiers initiaux pour Sandimmun pour des marchés majeurs comme ceux de la France, des États-Unis et du Royaume-Uni, qui contiennent les résultats cliniques d'un total de 15 études mondiales, ont été examinés. Le dossier de Sandimmun a servi de base à l'examen, car le dossier justifiant l'approbation de la nouvelle formulation de la ciclosporine (Sandimmun Neoral) reposait sur l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques, qui a démontré l'équivalence entre les 2 formes de ciclosporine (formulation huileuse versus formulation microémulsionnée). Les études présentées lors des renouvellements de l'autorisation de mise sur le marché dans l'UE ont également été passées au crible et examinées.

Au moment de la soumission de la formulation huileuse de la ciclosporine, Sandimmun, en 1987, un résumé détaillé des données cliniques relatives à l'uvéite endogène était disponible (Nussenblatt, 1987). Deux types d'études, en ouvert, et contrôlées et masquées, ont été réalisées, afin d'évaluer l'efficacité de la ciclosporine dans le traitement de l'uvéite intermédiaire et postérieure sévère menaçant la vision. Le CHMP a noté que la majorité des patients ont tiré un bénéfice du traitement par la ciclosporine dans tous les rapports. Bien que certains patients aient ressenti des effets indésirables, principalement une néphrotoxicité, de l'hypertension et des troubles métaboliques, le CHMP a noté que ces effets indésirables sont bien connus et ont pu être gérés de manière dose-dépendante.

À partir des données fournies et d'autres données publiées, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour la ciclosporine dans le traitement de l'uvéite endogène réfractaire, y compris de l'uvéite de Behçet, est positif.

Le CHMP a également soulevé des questions concernant le risque d'aggravation des manifestations neurologiques de la maladie de Behçet par la ciclosporine. Sur la base de la littérature et des données de soutien, le titulaire de l'AMM est d'avis que les données présentées étayent le rapport bénéfice/risque positif de l'indication, tout en recommandant d'utiliser la ciclosporine comme traitement systémique tant pour l'uvéite non infectieuse que pour les manifestations oculaires de la maladie de Behçet chez les patients sans manifestations neurologiques. Une formulation a été acceptée en conséquence.

- *Syndrome néphrotique (SN)*

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour l'indication de syndrome néphrotique est approuvée dans 16 pays de l'UE.

L'efficacité de Sandimmun (formulation huileuse de la ciclosporine) a été démontrée dans 4 études randomisées et contrôlées et dans 5 études non contrôlées. Les résultats cliniques de ces 9 études cliniques ont été analysés en regroupant les données de l'ensemble des études (contrôlées et non contrôlées). Parallèlement à la réalisation de ces 9 études, 2 études multicentriques, en double aveugle et contrôlées versus placebo et 1 étude multicentrique visant à comparer la ciclosporine au cyclophosphamide chez des patients résistants aux stéroïdes ont dû être arrêtées prématurément, en raison d'un manque de patients appropriés consentant à recevoir un placebo ou un agent cytostatique.

Des données pédiatriques issues d'études contrôlées et non contrôlées ont également été fournies. Au moment de la soumission, des patients âgés de 17 ans au maximum répondaient aux critères d'inclusion dans le groupe des «enfants».

Au vu de l'ensemble de données ci-dessus, le CHMP a considéré que l'efficacité de Sandimmun (formulation huileuse de ciclosporine) a été démontrée dans 4 études randomisées et contrôlées et dans 5 études non contrôlées, ainsi que dans des études menées chez des patients pédiatriques. En outre, de récents essais ont confirmé les bénéfices de Sandimmun Neoral dans différentes formes de syndrome néphrotique chez l'enfant et l'adulte.

Cependant, le CHMP s'inquiétait du fait que l'indication actuelle était trop large, car l'utilisation pour la glomérulonéphrite secondaire est controversée. Le CHMP a donc demandé au titulaire de l'AMM de justifier le rapport bénéfice/risque positif pour toutes les maladies néphrotiques, sauf pour la glomérulonéphrite primaire à lésions glomérulaires minimales, la glomérulosclérose primaire avec hyalinose segmentaire et focale ou la glomérulonéphrite primaire membraneuse. Le CHMP est d'avis que l'indication doit être limitée aux cas de glomérulonéphrite primaire, comme précisé ci-dessus. Le titulaire de l'AMM était d'accord avec l'avis du CHMP et une formulation a été approuvée en conséquence.

- *Polyarthrite rhumatoïde (PR)*

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour l'indication de polyarthrite rhumatoïde est approuvée dans 13 pays de l'UE.

La raison logique invoquée par le titulaire de l'AMM pour l'indication proposée était fondée sur les résultats suivants: dans l'étude pilote initiale portant sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive, une dose de 10 mg/kg/jour a été utilisée, soit la moitié de la dose alors utilisée dans la transplantation d'organes solides. Le bénéfice prometteur était annulé par le dysfonctionnement rénal et l'hypertension. Des études ultérieures, dans lesquelles des doses plus faibles ont été utilisées, ont montré un meilleur rapport bénéfice/risque. Une dose de 5 mg/kg/jour a été utilisée dans des essais européens contrôlés, en double aveugle, permettant une titration descendante pour trouver la dose maximale tolérée. Un dysfonctionnement rénal supérieur au seuil critique, défini comme étant une augmentation de la créatinine de 30 à 50 % par rapport à la valeur avant le traitement, était moins problématique avec une dose de départ de 2,5 mg/kg/jour. Les groupes témoins utilisaient soit un placebo, soit de l'azathioprine ou de la D-pénicillamine. Ces données, associées à l'expérience acquise avec la ciclosporine dans des indications autres que des transplantations, ont aidé à concevoir les quatre essais pivots en double aveugle contrôlés versus placebo menés avec Sandimmun (SIM) dans la PR sévère aux États-Unis et au Canada.

Le titulaire de l'AMM a présenté respectivement les résultats d'efficacité clinique des études menées aux États-Unis et au Canada, puis ceux des études européennes.

La polyarthrite rhumatoïde est une indication thérapeutique approuvée dans tous les pays de l'UE. La ciclosporine a été largement étudiée dans plusieurs essais cliniques chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, chez lesquels le traitement conventionnel est inefficace ou inapproprié, ainsi que dans de nombreuses études publiées rapportant l'utilisation de la ciclosporine dans cette indication. Le CHMP estime que les données disponibles confirment l'utilisation de la ciclosporine dans l'indication suivante: «*Traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive sévère*».

- *Psoriasis*

Le psoriasis est une indication thérapeutique approuvée dans tous les pays de l'UE. Sur la base du résumé détaillé des données cliniques relatives au psoriasis et sur les références fournies par le titulaire de l'AMM, le CHMP juge l'argumentation du titulaire de l'AMM acceptable et approuve par conséquent la formulation proposée par le titulaire de l'AMM.

- *Dermatite atopique*

Le titulaire de l'AMM a proposé la formulation suivante pour cette indication: «*Sandimmun Neoral est indiqué chez les patients souffrant de dermatite atopique sévère, lorsqu'un traitement systémique est requis.*» La formulation proposée par le titulaire de l'AMM pour l'indication de dermatite atopique est approuvée dans 15 pays de l'UE.

La ciclosporine a fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans l'indication de dermatite atopique, bien que les études soient considérées comme étant de petite taille selon les normes modernes. 15 pays de l'UE utilisent déjà exactement le libellé proposé et dans les pays où ce n'est pas le cas, les divergences ne sont pas jugées importantes. Par conséquent, sur la base du résumé des données cliniques relatives à la dermatite atopique et des références fournies par le titulaire de l'AMM, le CHMP juge l'argumentation du titulaire de l'AMM acceptable et approuve par conséquent la formulation mentionnée ci-dessus.

- *Anémie aplasique*

L'indication d'anémie aplasique est approuvée uniquement en France. Comme consigné dans le compte rendu de la réunion préalable à la procédure de saisine qui s'est tenue le 27 juillet 2011, concernant l'approche adoptée pour l'harmonisation du libellé, l'Agence a accepté la proposition du titulaire de l'AMM d'utiliser la formulation commune aux RCP de la majorité des États membres et aux fiches techniques CDS de Sandimmun et de Sandimmun Neoral, comme le justifie la revue d'anciennes études et de références bibliographiques.

Conformément à cette acceptation, le titulaire de l'AMM n'a pas inclus l'indication d'anémie aplasique dans le libellé harmonisé de Sandimmun et Sandimmun Neoral, car cette indication est approuvée uniquement dans un des 27 États membres et ne figure pas sur la liste des fiches techniques CDS de Sandimmun et Sandimmun Neoral. Le CHMP approuve cette proposition.

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Cette rubrique contient des parties générales, ainsi que des sous-rubriques individuelles pour chaque indication. La rubrique entière 4.2 est examinée ci-après, sous-rubrique par sous-rubrique.

Posologie:

Le titulaire de l'AMM a proposé la formulation suivante pour la posologie: «*Les intervalles de doses indiqués pour une administration orale doivent servir uniquement de lignes directrices. Les doses quotidiennes de Neoral doivent toujours être administrées réparties en deux doses.*» Le CHMP a approuvé la phrase du titulaire de l'AMM «*Les intervalles de doses indiqués pour une administration orale doivent servir uniquement de lignes directrices.*» Cependant, la phrase «*Les doses quotidiennes de Neoral doivent toujours être administrées réparties en deux doses.*» a été partiellement approuvée par le CHMP, car le terme «*toujours*» doit être omis (dans certains cas, une administration trois fois par jour peut être nécessaire).

De plus, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de préciser dans le RCP si Sandimmun/ Sandimmun Neoral doit être administré avec ou sans nourriture ou si l'administration peut avoir lieu indépendamment d'une prise concomitante d'aliments. Étant donné la fenêtre thérapeutique étroite de la ciclosporine, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de tenir compte de l'absorption de la ciclosporine, afin de réduire la variabilité intra-individuelle. Le titulaire de l'AMM a reconnu que la nourriture modifie l'absorption de la ciclosporine, à la fois de la formulation de Sandimmun et, dans une moindre mesure, de celle de Sandimmun Neoral. Le titulaire de l'AMM a déclaré dans ses réponses que les modifications absolues peuvent être considérées comme étant faibles, mais au vu de la fenêtre thérapeutique étroite de la ciclosporine, une prise standardisée par rapport à l'absorption de nourriture serait préférable pour réduire la variabilité intra-individuelle. Par conséquent, le titulaire de l'AMM a accepté de revoir la formulation, en recommandant que Sandimmun Neoral doive être administré à des heures fixes de la journée et par rapport aux repas, comme suit: «*Les doses quotidiennes de Sandimmun/Sandimmun Neoral doivent*

~~toujours être administrées en deux doses réparties sur la journée à des intervalles égaux, aux mêmes heures du jour, par exemple le matin et le soir. Il est recommandé d'administrer Sandimmun Neoral à des heures fixes de la journée et par rapport aux repas.~~ Cette formulation a été approuvée par le CHMP. Enfin, étant donné que la ciclosporine est une substance active puissante associée à de graves problèmes de sécurité, le CHMP a estimé que la rubrique Posologie doit clairement mentionner que Sandimmun/Sandimmun Neoral est un produit devant être manipulé par des spécialistes dans leur domaine thérapeutique respectif; une formulation générale a été approuvée et incluse en conséquence dans la rubrique 4.2.

Surveillance générale de la posologie

Le CHMP était d'avis qu'il manquait un message général concernant l'importance de la surveillance devant servir de guide pour la posologie. Ce type d'information est en concordance avec les RCP de plusieurs États membres.

Le CHMP s'inquiétait du fait que des approches différentes pour le mode de surveillance aient été proposées par le titulaire de l'AMM pour les populations de patients transplantés et non transplantés, ignorant les dosages sanguins dans les indications autres que les transplantations. En réponse à la demande du CHMP, le titulaire de l'AMM a ajusté l'information en ajoutant une référence prudente à des options de surveillance des concentrations sanguines pour les indications autres que les transplantations et en insistant par ailleurs davantage sur les protocoles utilisés en pratique dans les indications de transplantation. Le CHMP a jugé cette approche acceptable et a approuvé en conséquence les formulations finales pour les rubriques 4.2 et 4.4.

Indications de transplantation:

Le titulaire de l'AMM a proposé deux formulations différentes pour chacun des paragraphes sur la transplantation:

- *Transplantation d'organes solides*

Sur la base de la formulation la plus fréquemment approuvée dans les États membres de l'UE et de la récente version de la fiche technique CDS de la société, datée du 13 février 2012, le titulaire de l'AMM a proposé une formulation déjà approuvée dans 13 États membres de l'UE.

Dans les premières études portant sur Sandimmun, des doses initiales entre 14 et 18 mg/kg/jour ont été utilisées, puis elles ont été réduites à une dose d'entretien comprise entre 6 et 10 mg/kg/jour. L'administration commençait dans les 2 à 20 heures précédant l'intervention chirurgicale. Sur la base des valeurs supérieures de la C_{max} et de l'ASC atteintes avec Sandimmun Neoral par comparaison à Sandimmun, les doses individualisées résultantes de Sandimmun Neoral étaient en moyenne inférieures à celles de Sandimmun. Cela justifie par conséquent la proposition de doses inférieures pour Sandimmun Neoral dans le RCP proposé. Cependant, les études du dossier initial pour Sandimmun étant anciennes et la posologie basée sur ces données étant, par conséquent, obsolète, par comparaison aux différentes posologies utilisées de nos jours pour les transplantations, le CHMP a estimé que le dosage doit également être guidé par une surveillance des taux sanguins de ciclosporine. Le titulaire de l'AMM a accepté l'avis du CHMP et a donc révisé en conséquence la formulation de la posologie dans l'indication de transplantation d'organes solides.

- *Transplantation de moelle osseuse*

Un volume considérable d'informations a été fourni par le titulaire de l'AMM, y compris les dosages utilisés dans les études cliniques justifiant l'autorisation de Sandimmun et de Sandimmun Neoral dans les indications de transplantation de moelle osseuse. Après examen de l'ensemble de données, le CHMP a jugé acceptable la posologie proposée dans l'indication de transplantation de moelle osseuse telle qu'elle est approuvée dans 16 États membres de l'UE.

Indications autres que les transplantations:

Le titulaire de l'AMM a proposé une nouvelle formulation générale pour introduire le paragraphe sur les indications autres que les transplantations, en tant que recommandations générales. Le CHMP a convenu qu'il était pertinent d'inclure ces informations générales applicables à toutes ces indications. Cependant, le CHMP a estimé que ce paragraphe doit être complété par des recommandations de procéder à des contrôles supplémentaires, par exemple de la fonction hépatique, de la bilirubine, des électrolytes sériques et de la pression artérielle, et qu'il est préférable d'utiliser le taux de filtration glomérulaire déterminé à l'aide d'une méthode fiable et reproductible au lieu de la créatinine sérique. En outre, le CHMP était d'avis qu'en plus d'un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, une surveillance occasionnelle des taux sanguins de ciclosporine était également importante dans ces indications. Le titulaire de l'AMM a proposé une formulation en conséquence, afin d'inclure ces recommandations, comme le CHMP l'a demandé.

Enfin, le titulaire de l'AMM a recommandé une administration orale dans les indications autres que les transplantations, en raison d'un manque de données et d'un risque potentiel de réactions anaphylactiques avec l'utilisation par voie intraveineuse; le CHMP a salué cette décision. Cependant, en cas d'impossibilité prolongée d'utiliser la ciclosporine orale, l'utilisation intraveineuse doit être envisagée, à condition de veiller à administrer une dose appropriée de ciclosporine IV. Une formulation a donc été proposée par le titulaire de l'AMM et acceptée par le CHMP, pour traiter cette question.

Outre ce paragraphe d'introduction sur les indications autres que les transplantations, le titulaire de l'AMM a proposé une posologie pour chacune des ces indications (c'est-à-dire pour l'uvéite endogène, le syndrome néphrotique, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la dermatite atopique). Sur la base de l'évaluation de la proposition du titulaire de l'AMM, des réponses à la liste de questions (LoQ) et à la liste des questions en suspens (LoOI) et suite aux discussions du comité, le CHMP a approuvé, en conséquence, une formulation harmonisée pour la rubrique 4.2, pour les indications autres que les transplantations.

Passage de Sandimmun à Sandimmun Neoral

Le titulaire de l'AMM a proposé une formulation pour les recommandations relatives au passage de Sandimmun à Sandimmun Neoral conforme à la formulation approuvée de 9 pays. Dans la mesure où tous les pays n'ont pas un tel texte dans leurs libellés nationaux et où dans certains pays seul Sandimmun Neoral est disponible, le titulaire de l'AMM a recommandé de raccourcir le texte proposé. Le CHMP était d'accord avec cette approche et une formulation révisée a été approuvée en conséquence.

Passage d'une formulation orale de ciclosporine à une autre

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM est déjà approuvée dans 24 pays et dans plusieurs autres pays les informations sont très semblables. Le titulaire de l'AMM a considéré que les informations incluses dans le libellé harmonisé proposé fournissaient des éléments importants au médecin prescripteur pour l'optimisation de la prise en charge des patients. Cependant, au vu des réserves du CHMP, le titulaire de l'AMM a révisé et raccourci le texte proposé initialement, pour obtenir une formulation finale que le CHMP a approuvée.

Populations spéciales

De même, en se référant à la rubrique des «indications autres que les transplantations» le titulaire de l'AMM a proposé une posologie pour chaque population spéciale (c'est-à-dire celles des patients présentant une insuffisance rénale et des patients présentant une insuffisance hépatique, ainsi que la population pédiatrique et la population des personnes âgées). Sur la base de l'évaluation de la proposition du titulaire de l'AMM, des réponses à la LoQ et à la LoOI, et suite aux discussions du comité, le CHMP a accepté en conséquence une formulation harmonisée de la rubrique 4.2 pour les populations spéciales.

Mode d'administration

Le titulaire de l'AMM a proposé pour le mode d'administration orale la formulation qui est approuvée dans 12 pays de l'UE. La formulation proposée était acceptable pour le CHMP.

Rubriques 4.3 à 4.9 – de «Contre-indications» à «Surdosage»

L'approche adoptée par le titulaire de l'AMM pour parvenir à une proposition de RCP harmonisé pour ce qui concerne les rubriques de sécurité du RCP (rubriques 4.3 à 4.9) a consisté à utiliser comme base la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*) de Sandimmun Neoral du titulaire de l'AMM, actualisée le plus récemment, datée du 13 février 2012 (telle que justifiée par un examen des données anciennes présentées et des références bibliographiques identifiées), ainsi que le profil de sécurité principal CSP (*Core Safety Profile*) finalisé lors de la procédure de partage des tâches (EE/H/PSUR/0007/001) relatives au dernier rapport périodique de sécurité (PSUR n°13).

Conformément à la note explicative de l'UE sur la mise en œuvre des résultats d'une procédure de partage des tâches pour l'approbation d'un PSUR, les 29 pays de l'UE ont soumis, dans un délai de 4 mois à compter de la publication du CSP, une modification pour la mise en application du CSP approuvé. Étant donné qu'un libellé harmonisé a été accepté par la communauté de l'UE en février 2011, lors de la procédure de partage des tâches relatives au PSUR n°13, la position du titulaire de l'AMM était d'utiliser le CSP intégralement (c'est-à-dire sans aucune autre modification). En novembre 2011, un examen complet du libellé de la société (CDS pour les deux produits Sandimmun et Sandimmun Neoral) a été entrepris. Le résultat de cet examen intégral a été la finalisation des deux CDS et une publication à la date du 13 février 2012. Dans ce contexte, une comparaison minutieuse des informations du CSP approuvé en février 2011 et des rubriques relatives à la sécurité des CDS nouvellement publiés a été réalisée par le titulaire de l'AMM. Afin de s'assurer que les informations de sécurité principales des CDS actualisés restent conformes aux informations du CSP approuvé, le titulaire de l'AMM a proposé qu'il soit envisagé d'intégrer dans le CSP approuvé les informations de sécurité nouvellement incluses dans le CDS, et de ce fait également dans les rubriques relatives à la sécurité du RCP harmonisé de l'UE. Le libellé harmonisé proposé par le titulaire de l'AMM pour la rubrique du RCP relative à la sécurité était fondé sur le CSP approuvé et amélioré par quelques informations nouvellement ajoutées lors de la révision complète des libellés du titulaire de l'AMM (CDS).

Le CHMP était d'accord avec l'approche adoptée par le titulaire de l'AMM.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

Comme indiqué ci-dessus, le titulaire de l'AMM a proposé la formulation ci-après pour le paragraphe susmentionné, basée sur les formulations utilisées dans le CDS et le CSP.

La ciclosporine est contre-indiquée avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) en raison du pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et/ou de la Pgp de la ciclosporine. Le titulaire de l'AMM a discuté de la nécessité d'une contre-indication des statines avec la ciclosporine et de la nécessité d'autres contre-indications avec d'autres médicaments ou produits à base de plantes.

Le CHMP a jugé que l'utilisation de produits à base d'*Hypericum perforatum* (millepertuis) dans le traitement d'une dépression légère n'est pas considérée comme compensant le risque potentiel de rejet aigu de la greffe d'un organe dû à une induction par le millepertuis; le CHMP a demandé l'introduction d'une contre-indication en conséquence. Cependant, en ce qui concerne les inhibiteurs de la HMG CoA réductase (statines), le CHMP a convenu qu'une contre-indication stricte n'est peut-être pas justifiée; les informations de la rubrique 4.4 doivent cependant être renforcées.

De plus, le CHMP a estimé que les substrats du CYP3A4 et/ou la P-gp et pour lesquels des taux plasmatiques élevés sont associés à de graves inquiétudes en matière de sécurité ne doivent pas être associés avec la ciclosporine (p. ex. dabigatran étexilate, bosentan, aliskirène). Le titulaire de l'AMM a accepté d'inclure les contre-indications mentionnées ci-dessus. Une formulation a été approuvée en conséquence.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Concernant les paragraphes *Surveillance médicale, Lymphomes et autres tumeurs malignes, Gériatrie, Hyperkaliémie, Hypomagnésémie et hyperuricémie, Excipients spéciaux*, le titulaire de l'AMM a proposé la formulation du CSP comme texte harmonisé pour le RCP. Le CHMP a approuvé la formulation proposée par le titulaire de l'AMM.

Concernant les sous-paragraphes sur les *infections, la toxicité rénale et l'hépatotoxicité, la surveillance des taux de ciclosporine chez les patients transplantés, l'hypertension, l'augmentation des lipides sanguins, les vaccins vivants atténués et les interactions*, les formulations ont été proposées par le titulaire de l'AMM, intensivement discutées et revisitées, en fonction des demandes du CHMP.

De même que pour la rubrique 4.2, les formulations pour chaque sous-rubrique pour les différentes indications autres que les transplantations ont été discutées et convenues entre le CHMP et le titulaire de l'AMM.

Section 4.5 - Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le titulaire de l'AMM a proposé des formulations pour les sous-rubriques *«Interactions alimentaires, Interactions médicamenteuses, Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine, Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine, Autres interactions médicamenteuses importantes, Recommandations, Population pédiatrique et autres interactions médicamenteuses importantes.»*

Le titulaire de l'AMM a proposé la formulation du CSP comme texte harmonisé du RCP pour tous les paragraphes, sauf pour le texte supplémentaire concernant les interactions avec le bosentan/ambrisentan et les antibiotiques de la famille des anthracyclines.

Le CHMP n'a pas approuvé la formulation proposée par le titulaire de l'AMM dans cette rubrique. Le CHMP a suggéré au titulaire de l'AMM une structure détaillée plus claire et proposé des révisions du texte en conséquence. Le CHMP a également demandé au titulaire de l'AMM de donner des informations plus détaillées pouvant aider à ajuster les doses. Enfin, le CHMP a estimé que des ajouts supplémentaires aux listes des agents interagissant avec la ciclosporine seraient appréciables, sur la base d'une enquête actualisée. Enfin, le titulaire de l'AMM a également été invité à mettre à jour cette rubrique en ajoutant plus d'informations sur le potentiel inhibiteur de la ciclosporine vis-à-vis de transporteurs autres que la P-gp. Le titulaire de l'AMM a fourni les données et les clarifications demandées en conséquence. Une formulation harmonisée a donc été approuvée.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le titulaire de l'AMM a proposé une formulation que le CHMP a approuvée, sauf en ce qui concerne un commentaire mineur, qui a été pris en compte par la suite par le titulaire de l'AMM. Une formulation a été approuvée en conséquence.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Le titulaire de l'AMM a proposé d'harmoniser le texte du RCP avec le CSP approuvé. Le CHMP a accepté la formulation proposée par le titulaire de l'AMM.

Section 4.8 - Effets indésirables

Le titulaire de l'AMM a proposé des formulations pour les sous-rubriques *Résumé du profil de sécurité, Doses/effets indésirables, Infections et infestations et Néoplasmes, Autres effets indésirables issus de l'expérience acquise après commercialisation.*

Concernant la sous-rubrique *Résumé du profil de sécurité*, le titulaire de l'AMM a proposé d'inclure un résumé général des principaux effets indésirables rapportés le plus fréquemment dans les essais cliniques. Le CHMP a accepté l'ajout proposé par le titulaire de l'AMM.

Concernant les sous-rubriques *Doses/effets indésirables*, *Infections et infestations et Néoplasmes*, *Autres effets indésirables issus de l'expérience acquise après commercialisation*, le titulaire de l'AMM a proposé d'aligner le texte harmonisé du RCP sur celui du CSP approuvé. Le CHMP était d'accord avec cette approche et les formulations correspondantes proposées par le titulaire de l'AMM.

Concernant la formulation figurant dans la sous-rubrique *Liste sous forme de tableau des effets indésirables*, le titulaire de l'AMM a procédé à une révision complète du tableau des effets indésirables et a modifié un grand nombre des chiffres de fréquence, dans la plupart des cas du fait que plusieurs effets indésirables provenaient des données de pharmacovigilance et qu'il manquait un dénominateur pour l'estimation d'une fréquence. Lors de l'examen de la proposition du titulaire de l'AMM, au vu de la note explicative relative au RCP, le CHMP a considéré que la catégorie «*fréquence indéterminée*» doit être utilisée uniquement dans des cas exceptionnels; le titulaire de l'AMM a été invité à respecter la classification correspondante à celle du CSP, sauf en cas de justification appropriée. Plus précisément, concernant les données relatives aux fréquences des effets indésirables dans les essais cliniques, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM d'indiquer les raisons de l'attribution de fréquences différentes de celles qui ont été calculées et des propositions ont donc été faites pour certains effets indésirables tels qu'*hyperglycémie*, *céphalées*, *migraine*, *gêne abdominale* et *hyperplasie gingivale*. Le titulaire de l'AMM a accepté la proposition de modifier les effets indésirables, comme l'a souligné le CHMP.

D'autres modifications ont également été introduites, notamment plusieurs déclassements proposés; le CHMP a demandé des justifications, que le titulaire de l'AMM a fournies par la suite. De plus, le titulaire de l'AMM a clarifié, comme demandé, pourquoi la conjonctivite, la dépression et la perte d'audition ne figuraient pas dans le tableau des effets indésirables.

Une formulation révisée a été proposée par le titulaire de l'AMM en conséquence et approuvée par le CHMP.

Enfin, le titulaire de l'AMM a proposé deux ajouts dans cette rubrique, sous la forme de deux nouvelles sous-rubriques intitulées *Néphrotoxicité aiguë et chronique* et *Population pédiatrique*. Ces paragraphes ne figuraient pas dans le CSP. Le CHMP estimait qu'il est important d'inclure le texte proposé et par conséquent le CHMP a approuvé les formulations proposées par le titulaire de l'AMM.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM était conforme à la stratégie générale adoptée pour proposer une formulation harmonisée fondée sur le libellé le plus couramment approuvé dans l'ensemble de la communauté de l'UE. Par conséquent, le CHMP a approuvé l'approche adoptée par le titulaire de l'AMM. Cependant, le CHMP considère que les données relatives à l'utilisation chez les enfants dans l'indication de syndrome néphrotique doivent être incluses sous l'intitulé *Population pédiatrique*. Ce point a été traité par le titulaire de l'AMM et une formulation a été acceptée.

De plus, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de fournir une explication logique claire pour la description légèrement différente incluse dans la rubrique des propriétés pharmacodynamiques pour les versions des RCP de Sandimmun (pour la formulation orale et injectable) et de Sandimmun Neoral. Le titulaire de l'AMM a accepté de rectifier ce point et a proposé une formulation pour Sandimmun et Sandimmun Neoral acceptable pour le CHMP.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le titulaire de l'AMM a proposé des formulations pour les sous-rubriques «*Absorption, Distribution, Biotransformation et Élimination, Populations spéciales* et *Population pédiatrique*», fondées sur un texte

harmonisé déjà approuvé dans 13 pays de l'UE. La formulation proposée par le titulaire de l'AMM était conforme à la stratégie générale adoptée pour proposer une formulation harmonisée sur la base du libellé le plus couramment approuvé dans l'ensemble de la communauté de l'UE. Cela a été approuvé par le CHMP, sauf en ce qui concerne certaines demandes de clarifications, que le titulaire de l'AMM a apportées par la suite, accompagnées de données de soutien.

Le titulaire de l'AMM a consacré la sous-rubrique entière à une comparaison entre Sandimmun et Sandimmun Neoral. Cela se justifie parce qu'elle intéresse les États dans lesquels les deux formulations sont utilisées.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Le titulaire de l'AMM a proposé une formulation qui a été approuvée dans 18 à 24 États membres, selon les sous-rubriques. Bien que le texte proposé soit déjà approuvé dans la majorité des pays de l'UE, le CHMP est d'avis qu'une certaine modification structurale du texte était nécessaire. En outre, la ciclosporine étant d'un point de vue non clinique un composé bien connu, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de supprimer le paragraphe concernant les données de sécurité clinique relatives au développement de tumeurs malignes.

Le titulaire de l'AMM a traité ces différents points soulevés par le CHMP et a proposé une formulation finale pour cette rubrique, que le CHMP a acceptée.

Rubrique 6.3 - Durée de conservation

Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de clarifier la divergence dans la durée de conservation; le CHMP s'inquiétait des différentes durées de conservation. Le titulaire de l'AMM a expliqué que les durées de conservation n'étaient pas harmonisées et a proposé d'adopter la solution la plus sûre pour Sandimmun (consistant à fixer la durée de conservation à 36 mois) et la dernière durée réduite pour Sandimmun Neoral approuvée dans les pays de l'UE via une procédure de modification. Le CHMP était d'accord avec la proposition du titulaire de l'AMM.

Rubrique 6.4 - Précautions particulières de conservation

Le titulaire de l'AMM a confirmé que les conditions de conservation mentionnées dans les RCP de Sandimmun Neoral capsules de gélatine molle et solutions orales sont déjà alignées sur les exigences de la note explicative relative à la déclaration des conditions de stockage (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 datée du 19 novembre 2007).

Recommandation

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition du titulaire de l'AMM, des réponses à la LoQ, à la LoOI et suite aux discussions du comité, le CHMP a accepté et adopté les ensembles de documents harmonisés des informations sur le produit pour les différentes présentations de Sandimmun Neoral et noms associés.

Se fondant sur les éléments ci-dessus, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de Sandimmun Neoral est favorable et que les informations sur le produit harmonisées peuvent être approuvées.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Sandimmun et noms associés (voir Annexe I).