

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Sandimmun e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Sandimmun è una formulazione di ciclosporina a base oleosa. La ciclosporina è un potente agente immunosoppressivo usato nei trapianti di organo solido e di midollo osseo nell'uomo per prevenire il rigetto del trapianto e nella malattia del trapianto contro l'ospite (GVDH). La ciclosporina è anche utilizzata in diverse condizioni note per essere, o che possono essere considerate, di origine autoimmune (uveite endogena, sindrome nefrotica, artrite reumatoide, psoriasi e dermatite atopica).

Rispetto a Sandimmun (formulazione di ciclosporina a base oleosa), Sandimmun Neoral (formulazione microemulsionata) fornisce una migliorata linearità di dosaggio dell'esposizione alla ciclosporina, un profilo di assorbimento più costante e mostra una minore influenza dalla concomitante assunzione di cibo e dal ritmo circadiano. Nell'insieme, queste proprietà portano a una minore variabilità farmacocinetica della ciclosporina nel paziente e in una correlazione più tenace tra concentrazioni di valle ed esposizione totale. Come conseguenza di questi vantaggi aggiuntivi, Sandimmun Neoral può essere somministrato indipendentemente dagli orari dei pasti. Inoltre Sandimmun Neoral produce un'esposizione più uniforme alla ciclosporina nell'arco della giornata e di giorno in giorno in un regime di mantenimento.

Sandimmun Neoral è stato registrato per la prima volta in Germania nel febbraio del 1993 ed è disponibile nell'UE nella formulazione da 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg in capsule molli di gelatina e 100 mg/ml di soluzione orale. La registrazione di Sandimmun Neoral si è basata sui dati di efficacia e sicurezza di studi clinici condotti con la formulazione a base oleosa (Sandimmun), registrata per la prima volta in Svizzera nel dicembre 1982. Per supportare la sua registrazione sono stati condotti studi farmacocinetici e farmacodinamici aggiuntivi, così come sperimentazioni non cliniche con il medicinale Sandimmun Neoral.

Nell'Unione europea (UE) Sandimmun e Sandimmun Neoral sono stati registrati attraverso le procedure nazionali. Sandimmun Neoral è disponibile nella formulazione di capsule molli di gelatina (10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg) e Sandimmun Neoral soluzione orale 100 mg/ml. Sandimmun è disponibile nella formulazione di capsule molli di gelatina (25 mg, 50 mg e 100 mg), Sandimmun soluzione orale 100 mg/ml e Sandimmun concentrato per soluzione per infusione 50 mg/ml. Non tutte le formulazioni e forme farmaceutiche sono state registrate in ogni paese. Inoltre non tutte le indicazioni sono state approvate in ciascun paese.

Nell'ottobre 2010, Sandimmun Neoral è stato incluso nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), richiesta dal CMD(h), a norma dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. A causa delle divergenti decisioni nazionali prese dagli Stati membri (SM) in merito all'autorizzazione di Sandimmun Neoral (e denominazioni associate), la Commissione europea (CE) ha notificato al segretariato EMA/CHMP un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, per risolvere le divergenze tra i RCP nazionalmente autorizzati per Sandimmun Neoral nella regione UE/EEA.

- **Aspetti clinici**

Per ottenere un RCP armonizzato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha utilizzato la formulazione comune ai RCP nazionali della maggior parte degli Stati membri e il Core Data Sheet (CDS) del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Sandimmun Neoral (del 13 febbraio 2012), oltre a studi preesistenti e riferimenti di letteratura presentati. Sono stati anche usati il profilo di sicurezza fondamentale (CSP) concordato nell'ultima procedura PSUR 13 di work sharing (EE/H/PSUR/0007/001) e la relazione pubblica di valutazione secondo la procedura pediatrica dell'articolo 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Un certo numero di aree disarmoniche nell'informazione del prodotto sono state considerate come segue:

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Indicazioni per trapianto

- *Trapianto di organo solido:*

In sintonia con la strategia generale sopramenzionata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione per l'indicazione che era già stata approvata nelle etichette di 21 nazioni dell'UE come proposto.

Il CHMP ha chiesto spiegazioni al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardo all'elenco di trapianti d'organo specifici nell'indicazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è concorde con il CHMP sul fatto che non debba essere menzionato nel paragrafo 4.1 alcun trapianto d'organo specifico, salvo per l'uso non appropriato. La formulazione è stata rivista di conseguenza.

Riguardo al trattamento del rigetto, i principali timori del CHMP sono correlati alla variazione di regime da tacrolimus, al trattamento di rigetti umorali con ciclosporina e nei casi di lesione cronica da allotrapianto, poiché questo viene visto come rigetto cronico. Il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di compilare tutti i dati disponibili sulla variazione di regime da qualsiasi altro agente immunosoppressivo, non solo dal tacrolimus alla ciclosporina in caso di rigetto. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trattato la questione; sulla base dei dati presentati, il CHMP è concorde con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che la pratica comune è cambiare regime con un altro agente in caso di rigetto. Infine è stata anche discussa l'inclusione del termine rigetto "cellulare" poiché la diagnosi degli episodi di rigetto umorale è controversa. Il CHMP è dell'opinione che l'introduzione di Sandimmun per il trattamento del rigetto sia principalmente appropriata per il rigetto cellulare, piuttosto che per quello umorale, sulla base del meccanismo di azione dei CN1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è concorde con l'opinione del CHMP. La formulazione proposta è stata rivista e concordata di conseguenza.

- *Trapianto di midollo osseo (BMT)*

Tutti gli Stati membri salvo la Norvegia hanno approvato l'indicazione di trapianto di midollo osseo e di GVHD.

L'efficacia della ciclosporina è stata dimostrata in riceventi di trapianto di midollo osseo (BMT) in otto studi svolti in Europa e negli USA su un totale di 227 pazienti. Sono stati condotti sette esperimenti per la prevenzione della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) e un esperimento per il trattamento della GVHD acuta. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è dell'opinione che l'efficacia della ciclosporina nel trapianto di midollo osseo e nella GVHD è ben stabilita dai dati della MAA originale, degli studi clinici pubblicati e dall'uso clinico estensivo.

Il CHMP ha posto la questione sul rapporto beneficio-rischio della ciclosporina nella "prevenzione del rigetto di trapianto dopo trapianto di midollo osseo": il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di sottoporre dati a conferma di un rapporto beneficio-rischio positivo della ciclosporina in termini di frequenza d'incorporazione di cellule staminali/fallimento di impianto al di là del rapporto beneficio/rischio (B/R) della terapia di condizionamento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato nella sua risposta che i dati di questi studi, insieme all'esperienza clinica estensiva, supportano l'indicazione "Prevenzione del rigetto di trapianto" per la ciclosporina. Il CHMP è concorde con la posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Inoltre è stata anche richiesta dal CHMP una chiarificazione del B/R della ciclosporina nella prevenzione del rigetto di trapianto dopo trapianto di cellule staminali non-mieloablativo; il CHMP ha riesaminato la posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha considerato

non necessario specificare trapianto di cellule staminali mieloablative vs non-mieloablative nell'indicazione della ciclosporina.

Infine il CHMP ha anche richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di discutere se sia il caso di aggiornare l'indicazione "*trapianto di midollo osseo*" con "*trapianto allogenico di cellule staminali*", cioè indipendentemente dalla fonte (diversa da non ospite) delle cellule staminali e dei blasti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha risposto ai timori del CHMP; il CHMP è dell'opinione che l'esperienza clinica supporti le aggiunte proposte nell'indicazione. La formulazione è stata concordata di conseguenza.

- Sandimmun e denominazioni associate 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

Il CHMP ha notato che le autorizzazioni all'immissione in commercio per Sandimmun e denominazioni associate 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione sono state esclusivamente assegnate alle sopramenzionate indicazioni di trapianto (ossia il trapianto di organo solido e il trapianto di midollo osseo). Ciò è stato confermato nell'ambito della presente procedura ai sensi dell'articolo 30.

Indicazioni di non trapianto

- *Uveite endogena*

La formulazione nell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'uveite e l'uveite di Behçet è stata approvata in 14 paesi dell'UE.

È stato condotto il riesame dei fascicoli originali di Sandimmun dai principali mercati come la Francia, gli USA e il Regno Unito che contengono i risultati clinici di un totale di 15 studi globali. Il fascicolo di Sandimmun è stato usato come base del riesame, poiché il fascicolo che supporta l'approvazione della nuova formulazione della ciclosporina (Sandimmun Neoral) era basato su valutazioni farmacocinetiche che dimostravano l'equivalenza tra le 2 forme di ciclosporina (formulazione a base oleosa rispetto a formulazione microemulsionata). Sono stati anche esaminati e rivisti gli studi presentati ai rinnovi delle autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE.

Al momento della presentazione della formulazione a base oleosa della ciclosporina, Sandimmun, nel 1987, era disponibile un riassunto esaustivo di dati clinici sull'uveite endogena (Nussenblatt 1987). Sono stati condotti due tipi di studi, in aperto e in cieco controllato, per valutare l'efficacia della ciclosporina nel trattamento delle uveiti gravi intermedie e posteriori pericolose per la vista. Il CHMP ha notato che la maggior parte dei pazienti ha tratto beneficio dal trattamento con la ciclosporina in tutte le segnalazioni. Anche se alcuni pazienti hanno presentato reazioni avverse, principalmente nefrotossicità, ipertensione e disturbi metabolici, il CHMP ha notato che tali reazioni avverse sono ben note e possono essere gestite in modo dipendente dalla dose. Dai dati forniti e da altri dati pubblicati, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio-rischio per la ciclosporina nel trattamento delle uveiti endogene refrattarie, inclusa l'uveite di Behçet, è positivo.

Il CHMP ha inoltre sollevato domande riguardanti il rischio di aggravamento delle manifestazioni neurologiche della malattia di Behçet con la ciclosporina. Sulla base della letteratura e dei dati di supporto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è dell'opinione che i dati presentati supportino il rapporto beneficio/rischio positivo dell'indicazione, raccomandando l'uso della ciclosporina come terapia sistemica sia per le uveiti non infettive sia per le manifestazioni oculari della malattia di Behçet in pazienti senza manifestazioni neurologiche. La formulazione è stata concordata di conseguenza.

- *Sindrome nefrotica (SN)*

La formulazione dell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sindrome nefrotica è stata approvata in 16 paesi dell'UE.

L'efficacia di Sandimmun (formulazione di ciclosporina a base oleosa) è stata dimostrata in 4 studi randomizzati controllati e 5 non controllati. I risultati clinici di questi 9 studi clinici sono stati analizzati usando un gruppo di dati provenienti da tutti gli studi (controllati e non controllati). Parallelamente alla realizzazione di questi 9 studi, 2 studi multicentrici in doppio cieco controllati da placebo e 1 studio multicentrico che confrontavano la ciclosporina con la ciclofosfamide in pazienti steroideo-resistenti sono stati prematuramente interrotti per la mancanza di pazienti idonei che consentissero l'assunzione di un placebo o di un agente citostatico.

Sono stati anche forniti dati pediatrici da studi controllati e non controllati. Al momento della registrazione, sono stati qualificati come "bambini" i pazienti di età pari o inferiore a 17 anni.

Alla luce della serie di dati precedenti, il CHMP ha considerato che l'efficacia di Sandimmun (formulazione di ciclosporina a base oleosa) è stata dimostrata in 4 studi randomizzati controllati e in 5 non controllati, oltre che negli studi condotti sui pazienti pediatrici. In più, sperimentazioni recenti hanno confermato i vantaggi di Sandimmun in varie forme di sindrome nefrotica in bambini e adulti.

Tuttavia il CHMP aveva dubbi sul fatto che l'indicazione attuale fosse troppo ampia, poiché l'uso nella glomerulonefrite secondaria è controverso. Il CHMP ha pertanto richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di spiegare la positività del rapporto beneficio/rischio per tutte le condizioni nefrotiche, fatta eccezione per la glomerulonefrite primaria a lesioni minime, la glomerulosclerosi segmentale focale primaria o la glomerulonefrite membranosa primaria. Il CHMP è dell'opinione che l'indicazione debba essere limitata ai casi di glomerulonefrite primaria, come sopra specificato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è concorde con l'opinione del CHMP ed è stata concordata una conseguente formulazione.

- *Artrite reumatoide (AR)*

La formulazione dell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'artrite reumatoide è stata approvata in 13 paesi dell'UE.

La logica seguita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione proposta è basata sui seguenti dati: lo studio pilota iniziale per l'artrite reumatoide attiva usava una dose di 10 mg/kg/giorno, la metà del dosaggio utilizzato all'epoca nel trapianto d'organo solido. I promettenti vantaggi sono stati controbilanciati dalla disfunzione renale e dall'ipertensione. In seguito, gli studi che hanno utilizzato dosi inferiori hanno mostrato un migliore rapporto rischio/beneficio. Le sperimentazioni europee controllate in doppio cieco hanno usato un dosaggio di 5 mg/kg/giorno che ha consentito una titolazione verso il basso per trovare la dose massima tollerata. La disfunzione renale al di sopra della soglia critica, definita come aumento della creatinina del 30-50% rispetto al livello basale, è risultato un problema meno grave quando si inizia con una dose di 2,5 mg/kg/giorno. I gruppi di controllo utilizzavano placebo, azatioprina o D-penicillamina. Questi dati, insieme all'esperienza con ciclosporina in altre malattie non correlate a trapianti, hanno aiutato a progettare i quattro esperimenti pilota controllati da placebo in doppio cieco per Sandimmun (SIM) in AR grave negli USA e in Canada.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato rispettivamente gli esiti di efficacia clinica degli studi negli USA e nel Canada e quindi degli studi europei.

L'artrite reumatoide è un'indicazione terapeutica approvata in tutti i paesi dell'UE. La ciclosporina è stata studiata in modo estensivo in molte sperimentazioni cliniche su pazienti con artrite reumatoide nei quali la terapia convenzionale è inefficace o inappropriata, come anche in molti studi pubblicati che riportano l'uso della ciclosporina per questa indicazione. Il CHMP è dell'opinione che i dati disponibili confermano l'uso della ciclosporina nella seguente indicazione: "*Trattamento dell'artrite reumatoide attiva grave.*"

- *Psoriasi*

La psoriasi è un'indicazione terapeutica approvata in tutti i paesi dell'UE. Sulla base del riassunto di dati clinici esaustivi sulla psoriasi e dei riferimenti forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP considera le argomentazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio accettabili e pertanto concorda con la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- *Dermatite atopica*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la seguente formulazione per questa indicazione: *“Sandimmun è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave quando è richiesta una terapia sistemica.”* La formulazione dell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'artrite reumatoide è stata approvata in 15 paesi dell'UE.

La ciclosporina è stata studiata in molte sperimentazioni cliniche sulla dermatite atopica, anche se gli studi secondo gli standard moderni sono considerati esigui. 15 paesi dell'UE hanno già un'esatta etichetta proposta e in quelli in cui non è così, le deviazioni non sono da considerare notevoli. Pertanto, sulla base del riassunto di dati clinici sulla dermatite atopica e dei riferimenti forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP considera le argomentazioni presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio accettabili e pertanto concorda con la formulazione sopra menzionata.

- *Anemia aplastica*

L'indicazione per l'anemia aplastica è approvata solo in Francia. Come registrato nei verbali della riunione pre-deferimento tenuta il 27 luglio 2011, riguardo all'approccio per l'armonizzazione dell'etichetta, l'agenzia è concorde con la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di usare la formulazione del RCP comune nella maggior parte degli Stati membri, i CDS del Sandimmun e Sandimmun Neoral come spiegato dalla revisione degli studi preesistenti e dei riferimenti della letteratura.

In sintonia con questo accordo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha incluso l'indicazione di anemia aplastica nell'etichetta armonizzata di Sandimmun e Sandimmun Neoral, poiché tale indicazione è approvata solo in uno dei 27 Stati membri e non è presente nei CDS di Sandimmun e Sandimmun Neoral. Il CHMP approva questa proposta.

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Questa sezione contiene parti generali così come sotto-paragrafi distinti per ciascuna indicazione. A seguire, è stato riesaminato l'intero paragrafo 4.2, sotto-paragrafo per sotto-paragrafo.

Posologia:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la seguente formulazione per la posologia: *“Gli intervalli di dosaggio forniti per la somministrazione orale si devono considerare solo come linee guida. Le dosi quotidiane di Sandimmun devono sempre essere somministrate in due dosaggi separati.”* L'affermazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio *“Gli intervalli di dosaggio forniti per la somministrazione orale si devono considerare solo come linee guida”* è stata approvata dal CHMP. Tuttavia l'affermazione *“Le dosi quotidiane di Sandimmun devono sempre essere somministrate in due dosaggi separati”* è stata approvata parzialmente dal CHMP, poiché la parola *“sempre”* deve essere omessa (in alcuni casi, può essere necessaria una somministrazione giornaliera di tre dosi).

Inoltre il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specificare nel RCP se Sandimmun/Sandimmun Neoral debba essere somministrato con o senza cibo o se la somministrazione possa essere eseguita indipendentemente dall'assunzione concomitante di cibo. In considerazione della finestra terapeutica limitata della ciclosporina, il CHMP ha richiesto al titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio di considerare le modalità di assunzione della ciclosporina per ridurre la variabilità intra-individuale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riconosciuto che il cibo influenza l'assorbimento della ciclosporina sia nella formulazione Sandimmun sia, in minor grado, nella formulazione Sandimmun Neoral. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato nella risposta che le variazioni assolute possono essere considerate lievi, ma, alla luce della finestra terapeutica limitata della ciclosporina, può essere preferibile standardizzare l'assunzione in relazione all'assunzione di cibo per ridurre la variabilità intra-individuale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda pertanto di riesaminare la formulazione, raccomandando che Sandimmun sia somministrato in base a un protocollo coerente riguardo ai tempi nell'arco della giornata e in relazione ai pasti, come segue: *“Le dosi quotidiane di Sandimmun/Sandimmun Neoral devono essere ~~sempre~~ somministrate in due dosaggi separati equamente distribuiti nell'arco della giornata, ~~assunte alla stessa ora nell'arco della giornata, ad es., al mattino e alla sera.~~ Si raccomanda che Sandimmun sia somministrato in base a un protocollo coerente riguardo ai tempi nell'arco della giornata e in relazione ai pasti.”* Questa formulazione è stata approvata dal CHMP.

Infine, sulla base del fatto che la ciclosporina è un potente principio attivo associato a gravi timori sulla sicurezza, il CHMP era dell'opinione che il paragrafo della posologia dovesse indicare chiaramente che Sandimmun/Sandimmun Neoral è un prodotto che deve essere gestito da specialisti all'interno della rispettiva area terapeutica; è stata concordata una formulazione generale che pertanto è stata inclusa nel paragrafo 4.2.

Monitoraggio generale della posologia

Il CHMP era dell'opinione che mancasse un messaggio generale in merito all'importanza del monitoraggio per guidare la posologia. Questo tipo d'informazione è in linea con i RCP di vari Stati membri.

Il CHMP era preoccupato dal fatto che nelle proposte di monitoraggio per le popolazioni di trapiantati e non trapiantati il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio proponesse diversi approcci, ignorando le misurazioni dei livelli ematici nelle indicazioni per i non trapiantati. In risposta alla richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha aggiustato l'informazione aggiungendo opzioni di prudenza in riferimento al monitoraggio dei livelli ematici nelle indicazioni per i non trapiantati ed enfatizzando ulteriormente l'importanza dei protocolli pratici nelle indicazioni per i trapiantati. Questo approccio è stato ritenuto accettabile dal CHMP e pertanto sono state concordate le formulazioni finali dei paragrafi 4.2 e 4.4.

Indicazioni per trapianto:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto due differenti formulazioni per ciascuno dei paragrafi sul trapianto:

- *Trapianto di organo solido*

Sulla base delle formulazioni approvate più comunemente negli Stati membri dell'UE e della recente versione del company core data sheet (CDS) del 13 febbraio 2012, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione che è già stata approvata in 13 Stati membri dell'UE.

Negli studi originali su Sandimmun, erano state usate dosi iniziali tra 14 e 18 mg/kg/giorno e queste sono state successivamente ridotte a una dose di mantenimento tra 6 e 10 mg/kg/giorno. La somministrazione iniziava entro 2-20 ore prima dell'intervento chirurgico. Sulla base dei valori di C_{max} e AUC più elevati ottenuti con Sandimmun Neoral rispetto a Sandimmun, le dosi risultanti individualizzate di Sandimmun Neoral erano in media inferiori rispetto a Sandimmun. Di conseguenza, ciò supporta i dosaggi inferiori proposti per Sandimmun Neoral nel RCP proposto. Tuttavia, dato che gli studi nel fascicolo originale di Sandimmun sono vecchi e pertanto la posologia basata su questi dati risulta obsoleta rispetto ai differenti regimi di trapianto usati oggi, l'opinione del CHMP è stata che il dosaggio dovesse essere guidato dal monitoraggio dei livelli ematici di

ciclosporina. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato l'opinione del CHMP e ha pertanto riesaminato la formulazione della posologia nell'indicazione di trapianto d'organo solido.

- *Trapianto di midollo osseo*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito informazioni esaurienti, inclusi i dosaggi usati negli studi clinici che hanno supportato l'approvazione di Sandimmun e Sandimmun Neoral nelle indicazioni per il trapianto di midollo osseo. Dopo aver riesaminato i gruppi di dati, la posologia proposta nell'indicazione di trapianto di midollo osseo come quella approvata in 16 Stati membri dell'UE è stata accettata dal CHMP.

Indicazioni di non trapianto:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una nuova formulazione generale per introdurre il paragrafo delle indicazioni di non trapianto, come raccomandazioni generiche. Il CHMP era concorde sul fatto che le informazioni generali applicabili a tutte queste indicazioni fossero pertinenti all'inclusione. Tuttavia il CHMP ha considerato che questo paragrafo debba essere integrato con raccomandazioni, affinché siano effettuati ulteriori controlli, ad es. della funzione epatica, della bilirubina, degli elettroliti sierici e della pressione del sangue e che è preferibile usare la velocità di filtrazione glomerulare determinata con un metodo affidabile e riproducibile, piuttosto che la creatinina sierica. Inoltre l'opinione del CHMP è stata che in queste indicazioni fossero anche pertinenti monitoraggi occasionali dei livelli ematici di ciclosporina, oltre al rafforzamento del monitoraggio della funzione renale. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione per includere queste raccomandazioni, come richiesto dal CHMP.

Infine il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha raccomandato la somministrazione orale nelle indicazioni di non trapianto, a causa della mancanza di dati e dei rischi potenziali di reazioni anafilattiche con l'uso endovenoso; ciò è stato accettato dal CHMP. Tuttavia, nel caso di una prolungata impossibilità all'uso orale della ciclosporina, deve essere considerato l'uso della ciclosporina EV, a condizione che si presti attenzione a somministrare un adeguato dosaggio per EV. Pertanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione che è stata concordata dal CHMP per trattare la questione.

Oltre a questo paragrafo introduttivo sul non trapianto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una posologia per ciascuna delle indicazioni di non trapianto (cioè uveite endogena, sindrome nefrotica, artrite reumatoide, psoriasi, dermatite atopica). Sulla base della valutazione della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle risposte alle LoQ, alle LoOI e dopo le discussioni del comitato, il CHMP ha approvato una formulazione armonizzata pertinente del paragrafo 4.2 per le indicazioni di non trapianti.

Variazione di regime da Sandimmun a Sandimmun Neoral

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione di raccomandazioni correlate alla variazione di regime tra Sandimmun e Sandimmun Neoral, secondo la formulazione approvata in 9 paesi. Poiché non tutti i paesi hanno tale testo incluso nelle loro etichette nazionali e in alcuni paesi è disponibile solo Sandimmun Neoral, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha raccomandato di abbreviare il testo proposto. Il CHMP è stato concorde con questo approccio ed è stata di conseguenza concordata una formulazione rivista.

Variazioni di regime tra formulazioni orali di ciclosporina

La formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è già approvata in 24 paesi e diversi altri paesi hanno un'informazione molto simile. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha considerato che l'informazione inclusa nell'etichetta armonizzata proposta forniva informazioni pertinenti al medico prescrittore per ottimizzare la gestione del paziente.

Tuttavia, alla luce dei timori del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riesaminato e abbreviato il testo inizialmente proposto, proponendo una formulazione finale che è stata approvata dal CHMP.

Popolazioni speciali

In riferimento al paragrafo "indicazioni di non trapianto", in modo simile, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una posologia per ciascuna delle popolazioni speciali (cioè pazienti con compromissione renale, pazienti con compromissione epatica, popolazione pediatrica, popolazione di anziani). Sulla base della valutazione della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle risposte alle LoQ, alle LoOI e dopo le discussioni del comitato, il CHMP ha approvato una formulazione armonizzata pertinente del paragrafo 4.2 per le popolazioni speciali.

Modo di somministrazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la formulazione correlata al modo di somministrazione orale approvata in 12 paesi dell'UE. La formulazione proposta è stata considerata accettabile dal CHMP.

Paragrafi da 4.3 a 4.9 – da “Controindicazioni” a “Sovradosaggio”

L'approccio intrapreso dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ottenere una proposta di RCP armonizzato riguardo ai paragrafi sulla sicurezza del RCP (paragrafi da 4.3 a 4.9) è stato quello di usare come base il Core Data Sheet (CDS) più aggiornato di Sandimmun Neoral del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, datato 13 febbraio 2012 (giustificato da una revisione di studi preesistenti e da riferimenti della letteratura identificati), e il profilo di sicurezza fondamentale (CSP) dell'ultima procedura PSUR 13 di work sharing (WS)(EE/H/PSUR/0007/001).

Secondo le linee guida dell'UE sull'implementazione dei risultati di una procedura di PSUR di WS, i 29 paesi dell'UE hanno presentato, entro 4 mesi dal rilascio del CSP, una variazione per implementare il CSP concordato. Dato che è stata concordata un'etichetta armonizzata nella comunità dell'UE nel febbraio 2011 attraverso la procedura PSUR 13 WS, la posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata di usare il CSP concordato nella sua interezza (cioè senza alcuna ulteriore modifica). Nel novembre del 2011, è stata avviata una revisione totale della company label (i CDS per entrambi i prodotti Sandimmun e Sandimmun Neoral). Come risultato di questa revisione totale, entrambi i CDS sono stati finalizzati con la data di rilascio del 13 febbraio 2012. In tale contesto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto un confronto completo tra le informazioni del CSP concordato nel febbraio 2011 e le sezioni sulla sicurezza dei CDS appena approvati. Per garantire che le informazioni di sicurezza fondamentali dei CDS aggiornati rimanessero in sintonia con le informazioni del CSP concordato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto che le informazioni sulla sicurezza recentemente incorporate nel CDS fossero considerate nel CSP concordato, di conseguenza nei paragrafi pertinenti alla sicurezza del RCP europeo. Pertanto l'etichetta armonizzata per la sezione della sicurezza del RCP proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è basata sul CSP concordato e integrata con alcune informazioni recentemente aggiunte nella revisione totale delle etichette (CDS) da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP è stato concorde con l'approccio adottato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

Come precedentemente indicato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la seguente formulazione per il paragrafo sopra menzionato, sulla base delle formulazioni usate nel CDS e nel CSP.

La ciclosporina è controindicata per alcuni inibitori di HMG-CoA reduttasi (statine), a causa del potenziale inibitorio della ciclosporina verso CYP3A4 e/o Pgp. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha studiato la necessità di una controindicazione delle statine per la ciclosporina e la necessità di ulteriori controindicazioni per altri medicinali/erbe aromatiche.

Il CHMP ha ritenuto che l'uso di prodotti di *Hypericum perforatum* (iperico, SJW) nel trattamento della depressione lieve non bilancia il rischio potenziale di rigetto acuto d'organo provocato dall'induzione di SJW; il CHMP ha richiesto l'introduzione di una controindicazione pertinente. Tuttavia in merito agli inibitori di HMG CoA reduttasi (statine), il CHMP ha ritenuto che non possa essere autorizzata una stretta controindicazione, ma che debba essere rinforzata l'informazione del paragrafo 4.4.

Inoltre il CHMP ha ritenuto che i substrati per CYP3A4 e/o P-gp e per i quali i livelli plasmatici elevati sono associati a gravi problemi per la sicurezza non devono essere combinati con la ciclosporina (ad es. dabigatran etexilato, bosentan, aliskiren). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è concorde all'inclusione della controindicazione sopra menzionata. La formulazione è stata concordata di conseguenza.

Paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In merito ai paragrafi riguardo a *Supervisione medica, Linfomi e altre neoplasie maligne, Geriatria, Iperkaliemia, Ipomagnesemia e Iperuricemia, Eccipienti speciali*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la formulazione del CSP come testo armonizzato del RCP. Il CHMP ha approvato la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In merito ai sotto-paragrafi su *infezioni, tossicità renale ed epatotossicità, monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti trapiantati, ipertensione, aumento dei lipidi ematici, vaccini vivi-attenuati e interazioni*, le formulazioni sono state proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e intensamente discusse e rivisitate secondo le richieste del CHMP.

Come per il paragrafo 4.2, le formulazioni per ciascun sotto-paragrafo delle diverse indicazioni di non trapianto sono state discusse e concordate tra il CHMP e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Paragrafo 4.5 – Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto le formulazioni per i sotto-paragrafi “*Interazioni con gli alimenti, Interazioni con altri medicinali, Medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina, Medicinali che aumentano i livelli di ciclosporina, Altre importanti interazioni con medicinali, Raccomandazioni, Popolazione pediatrica e Altre importanti interazioni con medicinali.*”

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la formulazione del CSP come testo armonizzato del RCP per tutti i paragrafi, salvo per il testo aggiuntivo riguardo le interazioni con gli antibiotici bosentan/ambrisentan e antraciclina.

Il CHMP non è stato concorde con la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questo paragrafo. Il CHMP ha fornito al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio un suggerimento dettagliato per una struttura più chiara e ha proposto le conseguenti revisioni del testo. Il CHMP ha anche richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire informazioni più dettagliate che possano agevolare gli aggiustamenti del dosaggio. Come ultima cosa, il CHMP era dell'opinione che l'aggiunta di ulteriori punti agli elenchi degli interagenti sarebbe stata positiva, sulla base di un'indagine aggiornata. Infine è stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio anche di aggiornare questa sezione con più informazioni in merito al potenziale inibitorio della ciclosporina su altri trasportatori diversi da P-gp. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati richiesti e le conseguenti chiarificazioni. È stata pertanto concordata una formulazione armonizzata.

Paragrafo 4.6 – Gravidanza e allattamento

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione concordata dal CHMP, a eccezione di un commento minore, che è stato successivamente tenuto in considerazione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La formulazione è stata concordata di conseguenza.

Paragrafo 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di armonizzare il testo del RCP con quello del CSP approvato. Il CHMP ha approvato la formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto formulazioni per i sotto-paragrafi *Riassunto del profilo di sicurezza*, *Dosaggi/effetti indesiderati*, *Infezioni e infestazioni e Neoplasie*, *Altre reazioni avverse dall'esperienza post-immissione in commercio*.

Riguardo al sotto-paragrafo *Riassunto del profilo di sicurezza*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto l'inclusione di un riassunto globale delle principali reazioni avverse che sono state più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche. Il CHMP ha approvato l'aggiunta proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Riguardo ai sotto-paragrafi *Dosaggi/effetti indesiderati*, *Infezioni e infestazioni e Neoplasie*, *Altre reazioni avverse dall'esperienza post-immissione in commercio*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di allineare il testo armonizzato del RCP al CSP approvato. Il CHMP è stato concorde con questo approccio e con le formulazioni correlate proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In merito alla formulazione contenuta nel sotto-paragrafo *Riassunto tabellare delle reazioni avverse*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto una revisione completa della tabella delle reazioni avverse e ha cambiato molti dati di frequenza, nella maggior parte dei casi sulla base del fatto che molte reazioni avverse provenivano da dati post-immissione in commercio e un denominatore comune era l'omissione della stima di una frequenza. Durante la revisione della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, alla luce delle linee guida del RCP, il CHMP ha considerato che la categoria "non nota" deve essere usata solo in casi eccezionali; è stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aderire alla classificazione in conformità al CSP, salvo che adeguatamente giustificato. In modo più specifico, considerando i dati in merito alle frequenze delle reazioni avverse nelle sperimentazioni cliniche, il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di motivare l'attribuzione di frequenze diverse rispetto a quelle calcolate e pertanto sono state fatte proposte riguardo alcune reazioni avverse come *iperlipidemia*, *cefalea*, *emicrania*, *disagio addominale e iperplasia gengivale*. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato la proposta di modificare le reazioni avverse come evidenziato dal CHMP.

Sono state introdotte anche altre modifiche, incluse alcune proposte riguardo posizioni ridimensionate; il CHMP ha richiesto delle spiegazioni, che sono state fornite successivamente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha chiarito, secondo quanto richiesto, perché la congiuntivite, la depressione e la perdita di udito non erano state incluse nella tabella delle reazioni avverse.

È stata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio una revisione pertinente della formulazione che è stata approvata dal CHMP.

Al termine di questo paragrafo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto due aggiunte a questo paragrafo, sotto forma di due nuovi sotto-paragrafi sulla *Nefrotossicità acuta e cronica* e sulla *Popolazione pediatrica*. Questi paragrafi non erano inclusi nel CSP. L'opinione del CHMP è stata che il testo proposto è pertinente all'inclusione e pertanto il CHMP ha approvato le formulazioni proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Paragrafo 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

La formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era in sintonia con la strategia globale intrapresa per proporre una formulazione armonizzata sulla base delle etichette più comunemente approvate nella comunità dell'UE. Il CHMP ha pertanto concordato con l'approccio adottato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia il CHMP considera che i dati d'uso nei bambini con sindrome nefrotica debbano essere inseriti sotto l'intestazione *Popolazione pediatrica*. Questo punto è stato trattato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed è stata concordata una formulazione.

Inoltre il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di motivare in modo chiaro le leggere differenze tra le descrizioni del paragrafo sulla farmacodinamica nelle versioni del RCP di Sandimmun (sia orale sia per iniezione) e Sandimmun Neoral. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato tale correzione e ha proposto una formulazione per Sandimmun e Sandimmun Neoral che fosse accettabile per il CHMP.

Paragrafo 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto formulazioni per i sotto-paragrafi "Assorbimento, Distribuzione, Biotrasformazione, Eliminazione, Popolazioni speciali e Popolazione pediatrica." in conformità a un testo armonizzato già approvato in 13 paesi dell'UE. La formulazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era in sintonia con la strategia globale intrapresa per proporre una formulazione armonizzata sulla base delle etichette più comunemente approvate nella comunità dell'UE. Ciò è stato approvato dal CHMP con le eccezioni di alcune richieste di chiarificazioni, che sono state successivamente fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con dati di supporto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dedicato l'intero sotto-paragrafo a un confronto tra Sandimmun e Sandimmun Neoral. Questa iniziativa era supportata dall'interesse negli Stati dove sono usate entrambe le formulazioni.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una formulazione che è stata approvata da 18-24 Stati membri, a seconda dei sotto-paragrafi. Sebbene il testo proposto fosse già stato approvato nella maggior parte dei paesi dell'UE, l'opinione del CHMP è che fossero necessarie alcune modifiche strutturali del testo. Inoltre, poiché la ciclosporina da un punto di vista non clinico è un composto ben noto, il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eliminare il paragrafo relativo ai dati della sicurezza clinica sullo sviluppo di neoplasie maligne.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trattato i punti sollevati dal CHMP e ha proposto una formulazione finale per questa sezione con la quale il CHMP ha concordato.

Paragrafo 6.3 – Periodo di validità

Il CHMP ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di chiarire la discrepanza in termini di periodo di validità; il CHMP era preoccupato per le differenze tra i periodi di validità. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha spiegato che i periodi di validità non erano armonizzati e ha proposto di seguire l'approccio più sicuro per Sandimmun (fissato nel periodo di 36 mesi) e l'ultimo periodo ridotto per Sandimmun Neoral che è stato approvato nei

paesi dell'UE attraverso una procedura di variazione. Il CHMP ha concordato con la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Paragrafo 6.4 – Precauzioni particolari per la conservazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato che le condizioni di conservazione nel RCP delle capsule molli di gelatina e delle soluzioni orali di Sandimmun sono già in linea con i requisiti definiti nelle Linee guida della dichiarazione delle condizioni di conservazione (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 del 19 novembre 2007).

Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una correzione della formulazione delle “*Precauzioni particolari per la conservazione*” nel RCP per Sandimmun 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, sempre in conformità con le Linee guida sopra menzionate. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato che sono stati svolti studi di stabilità in condizioni a lungo termine a 25°C/60%RH e in condizioni accelerate anche a 40°C/75% RH. I dati di stabilità in queste condizioni di test hanno mostrato che i risultati rientrano nei criteri di accettazione e che il prodotto è stabile. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è attenuto alla dichiarazione sul RPC e sul foglietto illustrativo come “*Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di temperatura di conservazione*” in conformità alle linee guida.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una nuova formulazione che è stata concordata dal CHMP.

Raccomandazione

In conclusione, sulla base della valutazione della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle risposte alle LoQ, alle LoOI e dopo le discussioni del comitato, il CHMP ha accettato e adottato gruppi di documenti armonizzati relativi alle informazioni sul prodotto per le diverse presentazioni di Sandimmun e denominazioni associate.

In base a quanto affermato in precedenza, il CHMP considera favorevole il rapporto rischi/benefici di Sandimmun e ritiene che le informazioni sul prodotto armonizzate possano essere approvate.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando che

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal(i) titolare(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e alla discussione scientifica all'interno del comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono esposti nell'Allegato III per Sandimmun e denominazioni associate (Vedere Allegato I).