

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Sandimmun e nomes associados (ver Anexo I)

O Sandimmun é uma formulação de ciclosporina à base de óleo. A ciclosporina é um agente imunossupressor potente utilizado na transplantação de órgãos sólidos e da medula óssea para a prevenção da rejeição do enxerto e na doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD). A ciclosporina é também utilizada numa série de doenças que se sabe terem origem autoimune (uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, psoríase e dermatite atópica) ou que se considera terem esse tipo de origem.

Em comparação com o Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo), o Sandimmun Neoral (formulação de microemulsão) proporciona uma melhor linearidade de dose a nível da exposição à ciclosporina, um perfil de absorção mais consistente e uma menor influência da ingestão concomitante de alimentos e do ritmo circadiano. Globalmente, estas propriedades resultam numa menor variabilidade intraindividual da farmacocinética da ciclosporina e numa correlação mais forte entre as concentrações mínimas e a exposição total. Na sequência destas vantagens adicionais, o Sandimmun Neoral pode ser administrado de forma independente do horário das refeições. Além disso, o Sandimmun Neoral gera uma exposição mais uniforme à ciclosporina ao longo do dia e de dia para dia, num regime de manutenção.

O Sandimmun Neoral foi registado pela primeira vez na Alemanha em fevereiro de 1993 e está disponível na UE sob a forma de cápsulas moles de gelatina de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml. O registo do Sandimmun Neoral teve por base dados de eficácia e segurança derivados de estudos clínicos realizados com a formulação à base de óleo (Sandimmun), que foi registado pela primeira vez na Suíça em dezembro de 1982. Foram realizados estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos adicionais, bem como ensaios não clínicos, com o medicamento Sandimmun Neoral com o objetivo de apoiar o seu registo.

Na União Europeia (UE), o Sandimmun e o Sandimmun Neoral foram registados através de procedimentos nacionais. O Sandimmun Neoral está disponível sob a forma de Sandimmun Neoral cápsulas moles de gelatina (10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg) e de Sandimmun Neoral solução oral, 100 mg/ml. O Sandimmun está disponível sob a forma de Sandimmun cápsulas moles de gelatina (25 mg, 50 mg e 100 mg), Sandimmun solução oral, 100 mg/ml e Sandimmun concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml. Nem todas as dosagens e formas farmacêuticas estão registadas em cada país. Além disso, nem todas as indicações estão aprovadas em cada país.

Em outubro de 2010, o Sandimmun Neoral foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), solicitada pelo CMD(h) ao abrigo do disposto no n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Sandimmun Neoral (e nomes associados), a Comissão Europeia (CE) notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, com o objetivo de resolver as divergências entre os RCM do Sandimmun Neoral autorizados a nível nacional em toda a região UE/EEE.

- **Aspetos clínicos**

Para obter um RCM harmonizado, o titular da AIM utilizou uma redação que é comum aos RCM nacionais na maioria dos EM e à folha de dados central (CDS - *Core Data Sheet*) do titular da AIM para o Sandimmun Neoral (datada de 13 de fevereiro de 2012), bem como estudos antigos submetidos e referências da literatura. Utilizou-se igualmente o perfil de segurança central (CSP - *Core Safety profile*) acordado no último procedimento de partilha do trabalho do RPS 13 (EE/H/PSUR/0007/001) e o RA público resultante do procedimento pediátrico ao abrigo do artigo 45.º (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Foram tidas em conta diversas áreas de divergência a nível da Informação do Medicamento:

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Indicações de transplantação

- *Transplantação de órgãos sólidos*

Em conformidade com a estratégia global supramencionada, o titular da AIM propôs uma redação da indicação que já se encontra aprovada, conforme proposto na Informação do Medicamento de 21 Estados-Membros da UE.

O CHMP questionou a justificação do titular da AIM relativamente à listagem das transplantações de órgãos específicos na indicação. O titular da AIM concordou com o CHMP de que não deveriam ser mencionadas transplantações de órgãos específicos na secção 4.1, exceto se forem consideradas inadequadas. A redação foi revista em conformidade.

Relativamente ao tratamento da rejeição, as principais preocupações manifestadas pelo CHMP estavam relacionadas com a substituição do tacrolímus, com o tratamento de rejeições humorais com a ciclosporina e em caso de lesão crónica do aloenxerto, na medida em que esta foi considerada uma rejeição crónica. O CHMP solicitou ao titular da AIM a compilação de todos os dados disponíveis relativos à mudança para a ciclosporina, em caso de rejeição com qualquer outro agente imunossupressor, não apenas com o tacrolímus. O titular da AIM abordou esta preocupação; com base nos dados submetidos, o CHMP concordou com o titular da AIM que a prática comum consiste em mudar para um outro agente em caso de rejeição. Por último, foi também discutida a inclusão do termo rejeição “*celular*”, dado que o diagnóstico dos episódios de rejeição humoral é controverso. Com base no mecanismo de ação dos CNI, o CHMP considera que a introdução do Sandimmun para o tratamento da rejeição é mais adequada para a rejeição celular do que para a rejeição humoral. O titular da AIM concorda com o parecer do CHMP. A redação proposta foi revista e acordada em conformidade.

- *Transplantação da medula óssea (TMO)*

As indicações transplantação da medula óssea e GVHD estão autorizadas em todos os EM, exceto na Noruega.

A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em doentes que receberam um transplante da medula óssea (TMO), em oito estudos realizados na Europa e nos EUA, com um total de 227 doentes. Sete ensaios estavam relacionados com a prevenção da doença enxerto-contrá-hospedeiro (GVHD) e um ensaio dizia respeito ao tratamento da GVHD aguda. O titular da AIM considera que a eficácia da ciclosporina na transplantação da medula óssea e GVHD está bem estabelecida, com base nos dados do pedido de AIM original, nos estudos clínicos publicados e no uso clínico exaustivo.

Contudo, o CHMP questionou a relação risco-benefício da ciclosporina na “*prevenção da rejeição do enxerto subsequente ao transplante da medula óssea*”: o CHMP solicitou ao titular da AIM a submissão de dados que confirmassem uma relação risco-benefício positiva da ciclosporina, em termos da frequência da falha do enxerto de células estaminais, para além da relação risco-benefício (R/B) do tratamento de condicionamento. Na sua resposta, o titular da AIM confirmou que tanto os dados destes estudos como a experiência clínica exaustiva suportam a indicação “*Prevenção da rejeição do enxerto*” para a ciclosporina. O CHMP concorda com a posição do titular da AIM. Além disso, o CHMP solicitou igualmente uma clarificação da R/B da ciclosporina na prevenção da rejeição do enxerto após a transplantação não mieloablativa de células estaminais; o CHMP reviu a posição do titular da AIM e considerou desnecessário especificar transplantação mieloablativa *versus* transplantação não mieloablativa de células estaminais na indicação da ciclosporina.

Por último, o CHMP também solicitou ao titular da AIM que discutisse se o título “*transplantação da medula óssea*” deveria ser atualizado para “*transplantação alogénica de células estaminais*”, ou seja, independente da fonte (com outra origem que não o hospedeiro) das células estaminais e blastos. O

titular da AIM abordou as preocupações do CHMP; o CHMP considera que a experiência clínica suporta as adições propostas para a indicação. Foi acordada uma redação em conformidade.

- Sandimmun e nomes associados 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão

O CHMP constatou que as Autorizações de Introdução no Mercado para o Sandimmun e nomes associados 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão apenas foram concedidas para as indicações de transplantação supramencionadas (nomeadamente, transplantação de órgãos sólidos e transplantação de medula óssea). Este facto foi confirmado no âmbito deste procedimento ao abrigo do artigo 30.º.

Indicações não relacionadas com transplantação

- *Uveíte endógena*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a uveíte e uveíte de Behçet está aprovada em 14 países da UE.

Realizou-se uma revisão dos dossiês originais do Sandimmun dos principais mercados, como França, EUA e Reino Unido, os quais contêm os resultados clínicos de um total de 15 estudos globais. A revisão baseou-se no dossiê do Sandimmun, na medida em que o dossiê que suporta a aprovação da nova formulação de ciclosporina (Sandimmun Neoral) se baseou na avaliação farmacocinética que demonstrou a equivalência entre as 2 formas da ciclosporina (formulação à base de óleo *versus* formulação de microemulsão). Os estudos apresentados no âmbito das renovações da Autorização de Introdução no Mercado na UE foram também avaliados e revistos.

No momento da submissão da formulação à base de óleo da ciclosporina, Sandimmun, em 1987, estava disponível um resumo abrangente dos dados clínicos relativo à uveíte endógena (Nussenblatt 1987). Foram efetuados dois tipos de estudos, abertos e em ocultação controlados, para avaliar a eficácia da ciclosporina no tratamento da uveíte grave intermédia e posterior, ameaçadora da visão. O CHMP constatou que a maioria dos doentes beneficiou do tratamento com a ciclosporina em todos os relatórios. Embora alguns doentes tenham sofrido reações adversas, sobretudo nefrotoxicidade, hipertensão e distúrbios metabólicos, o CHMP constatou que estas reações adversas são bem conhecidas e podem ser controladas de forma dependente da dose. A partir dos dados fornecidos e de outros dados publicados, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da ciclosporina no tratamento da uveíte endógena refratária, incluindo uveíte de Behçet, é positiva.

O CHMP também levantou questões relacionadas com o risco de agravamento das manifestações neurológicas da doença de Behçet com a ciclosporina. Com base na literatura e nos dados de suporte, o titular da AIM considera que os dados apresentados suportam a relação risco-benefício positiva da indicação, ao mesmo tempo que recomenda a utilização da ciclosporina como terapêutica sistémica tanto na uveíte não infecciosa como nas manifestações oculares da doença de Behçet em doentes sem manifestações neurológicas. Foi acordada uma redação em conformidade.

- *Síndrome nefrótica (SN)*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a síndrome nefrótica está aprovada em 16 países da UE.

A eficácia do Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo) foi demonstrada em 4 estudos aleatorizados e controlados e em 5 estudos não controlados. Os resultados clínicos destes 9 estudos clínicos foram analisados através de uma agregação de dados de todos os estudos (controlados e não controlados). Paralelamente a estes 9 estudos realizados, 2 estudos multicêntricos controlados por placebo e em dupla ocultação e 1 estudo multicêntrico que compararam a ciclosporina com a ciclofosfamida em doentes esteroide-resistentes tiveram de ser interrompidos precocemente devido à

falta de doentes adequados que dessem o seu consentimento para receberem placebo ou um agente citostático.

Foram também fornecidos dados pediátricos de estudos controlados e não controlados. No momento da submissão, os doentes com uma idade máxima de 17 anos eram considerados “crianças”.

Tendo em conta o conjunto de dados acima referido, o CHMP considerou que a eficácia do Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo) foi demonstrada em 4 estudos aleatorizados e controlados e em 5 estudos não controlados, bem como em estudos realizados em doentes pediátricos. Além disso, ensaios recentes confirmaram o benefício do Sandimmun em diferentes formas de síndrome nefrótica em crianças e adultos.

Contudo, o CHMP manifestou preocupações quanto ao facto de a indicação atual ser demasiado ampla, na medida em que a utilização na glomerulonefrite secundária é controversa. Por conseguinte, o CHMP solicitou ao titular da AIM que justificasse a relação risco-benefício positiva para todas as patologias nefróticas, com exceção da glomerulonefrite de alteração mínima primária, glomerulo-esclerose focal e segmentar primária ou glomerulonefrite membranosa primária. O CHMP considera que a indicação deve ser limitada aos casos de glomerulonefrite primária, conforme especificado acima. O titular da AIM concordou com o parecer do CHMP e foi acordada uma redação em conformidade.

- *Artrite reumatoide (AR)*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a artrite reumatoide está aprovada em 13 países da UE.

A fundamentação apresentada pelo titular da AIM para a indicação proposta baseou-se nos seguintes dados: o estudo piloto inicial na artrite reumatoide ativa utilizou uma dose de 10 mg/kg/dia, metade da dose utilizada na transplantação de órgãos sólidos nessa altura. O benefício promissor foi anulado pela disfunção renal e pela hipertensão. Subsequentemente, estudos com doses inferiores apresentaram uma melhor relação risco-benefício. Os ensaios europeus controlados em dupla ocultação utilizaram a dose de 5 mg/kg/d, que permitiu um ajuste descendente para determinar a dose máxima tolerada. A disfunção renal acima do limiar crítico, definido como um aumento de 30 a 50% da creatinina relativamente ao nível inicial, foi menos problemática quando se começou com uma dose de 2,5 mg/kg/dia. Os grupos de controlo utilizaram placebo, azatioprina ou D-penicilamina. Estes dados, em conjunto com a experiência decorrente da utilização de ciclosporina noutras doenças não relacionadas com transplantes, ajudaram a conceber os quatro ensaios essenciais controlados por placebo e em dupla ocultação sobre o Sandimmun (SIM) na AR grave, que tiveram lugar nos EUA e no Canadá.

O titular da AIM apresentou o resultado de eficácia clínica dos estudos dos EUA e do Canadá e, em seguida, dos estudos europeus.

A artrite reumatoide é uma indicação terapêutica aprovada em todos os países da UE. A ciclosporina foi estudada exaustivamente em diversos ensaios clínicos em doentes com artrite reumatoide nos quais a terapêutica convencional é ineficaz ou inadequada, bem como em muitos estudos publicados que referem a utilização da ciclosporina nesta indicação. O CHMP considera que os dados disponíveis confirmam a utilização da ciclosporina na seguinte indicação: “*Tratamento da artrite reumatoide ativa grave*”.

- *Psoríase*

A psoríase é uma indicação terapêutica aprovada em todos os países da UE. Com base no resumo abrangente dos dados clínicos relativo à psoríase e nas referências fornecidas pelo titular da AIM, o CHMP considera que a argumentação apresentada pelo titular da AIM é aceitável e, por conseguinte, concorda com a redação proposta pelo titular da AIM.

- *Dermatite atópica*

O titular da AIM propôs a seguinte redação para esta indicação: *“Sandimmun está indicado em doentes com dermatite atópica grave nos quais é necessária terapêutica sistémica”*. A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a dermatite atópica está aprovada em 15 países da UE.

A ciclosporina foi estudada em diversos ensaios clínicos na dermatite atópica, ainda que, de acordo com os padrões modernos, esses estudos sejam considerados de pequenas dimensões. Quinze países da UE já têm precisamente a Informação do Medicamento proposta e, naqueles em que isso não acontece, as diferenças não são consideradas significativas. Por conseguinte, com base no resumo dos dados clínicos relativo à dermatite atópica e nas referências fornecidas pelo titular da AIM, o CHMP considera que a argumentação apresentada pelo titular da AIM é aceitável e, por conseguinte, concorda com a redação supramencionada.

- *Anemia aplásica*

A indicação anemia aplásica apenas está aprovada em França. Conforme registado na ata da reunião pré-consulta que se realizou em 27 de julho de 2011, relativamente à abordagem a utilizar no que respeita à harmonização da Informação do Medicamento, a Agência concordou com a proposta do titular da AIM de utilizar a redação do RCM que é comum à maioria dos Estados-Membros, as CDS do Sandimmun e do Sandimmun Neoral, conforme justificado pela revisão dos estudos antigos e referências da literatura.

Em conformidade com este acordo, o titular da AIM não incluiu a indicação anemia aplásica na Informação do Medicamento harmonizada do Sandimmun e do Sandimmun Neoral, na medida em que esta indicação apenas está aprovada num dos 27 Estados-Membros e não está incluída nas CDS do Sandimmun e do Sandimmun Neoral. O CHMP aprova esta proposta.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Esta secção contém partes de carácter geral, bem como subsecções distintas relativas a cada indicação. Segue-se uma revisão da totalidade da secção 4.2, subsecção a subsecção.

Posologia:

O titular da AIM propôs a seguinte redação para a posologia: *“Os intervalos posológicos indicados para administração oral deverão servir apenas como orientação. As doses diárias de Sandimmun devem administrar-se sempre divididas em 2 administrações”*. A frase do titular da AIM *“Os intervalos posológicos indicados para administração oral deverão servir apenas como orientação”* é aprovada pelo CHMP. Contudo, a frase *“As doses diárias de Sandimmun devem administrar-se sempre divididas em 2 administrações”* foi parcialmente aprovada pelo CHMP, na medida em que a palavra *“sempre”* deve ser omitida (em alguns casos, pode ser necessária uma administração três vezes ao dia).

Além disso, o CHMP solicitou ao titular da AIM que especificasse no RCM se o Sandimmun/Sandimmun Neoral deve ser administrado com ou sem alimentos ou se a administração pode ter lugar independentemente da ingestão concomitante de alimentos. Considerando a janela terapêutica estreita da ciclosporina, o CHMP solicitou ao titular da AIM que considerasse a ingestão da ciclosporina de forma a reduzir a variabilidade intraindividual. O titular da AIM reconheceu que os alimentos afetam a absorção da ciclosporina a partir da formulação do Sandimmun e, em menor grau, a partir da formulação do Sandimmun Neoral. O titular da AIM afirmou no seu conjunto de respostas que as alterações absolutas podem ser consideradas reduzidas mas que, tendo em conta a janela terapêutica estreita da ciclosporina, seria preferível uma ingestão padronizada relativamente à ingestão de alimentos para reduzir a variabilidade intraindividual. Por conseguinte, o titular da AIM concordou em rever a redação, recomendando a administração do Sandimmun de acordo com um calendário consistente em termos de hora do dia e relativamente às refeições, do seguinte modo: *“As doses diárias de Sandimmun/Sandimmun Neoral devem administrar-se ~~sempre~~ divididas em 2 administrações igualmente distribuídas ao longo do dia, tomadas à mesma hora do dia, por exemplo,*

de manhã e à noite. Recomenda-se que Sandimmun seja administrado de acordo com um calendário consistente em termos de hora do dia e relativamente às refeições". Esta redação foi aprovada pelo CHMP.

Por último, com base no facto de a ciclosporina ser uma substância ativa potente associada a preocupações de segurança graves, o CHMP considerou que a secção da posologia deve indicar claramente que Sandimmun/Sandimmun Neoral é um medicamento que deve ser manuseado por especialistas da respetiva área terapêutica; uma redação geral foi acordada e incluída em conformidade na secção 4.2.

Monitorização geral da posologia

O CHMP considerou que faltava uma mensagem geral relacionada com o valor da monitorização para orientar a posologia. Este tipo de informação está em conformidade com os RCM de diversos Estados-Membros.

O CHMP estava preocupado com o facto de o titular da AIM propor diferentes abordagens a nível das propostas de monitorização para as populações transplantadas e não transplantadas, ignorando as medições dos níveis sanguíneos nas indicações não relacionadas com transplante. Em resposta ao pedido do CHMP, o titular da AIM alterou a informação, adicionando uma referência de precaução às opções de monitorização dos níveis sanguíneos nas indicações não relacionadas com transplante e, adicionalmente, salientou os protocolos de prática para as indicações de transplante. O CHMP considerou esta abordagem aceitável e as redações finais das secções 4.2 e 4.4 foram acordadas em conformidade.

Indicações de transplantação:

O titular da AIM propôs duas redações diferentes para cada um dos parágrafos relativos à transplantação:

- *Transplantação de órgãos sólidos*

Com base na redação mais frequentemente aprovada nos Estados-Membros da UE e na versão recente da folha de dados central (CDS) da empresa datada de 13 de fevereiro de 2012, o titular da AIM propôs uma redação que já se encontra aprovada em 13 EM da UE.

Nos estudos originais do Sandimmun, foram utilizadas doses iniciais no intervalo de 14-18 mg/kg/dia, as quais foram subsequentemente reduzidas para uma dose de manutenção no intervalo de 6-10 mg/kg/dia. A administração teve início 2 a 20 horas antes da cirurgia. Com base nos valores mais elevados de C_{máx} e AUC obtidos com o Sandimmun Neoral em comparação com o Sandimmun, as resultantes doses individualizadas do Sandimmun Neoral foram, em média, mais baixas em comparação com o Sandimmun. Assim, este facto suporta as doses inferiores propostas para o Sandimmun Neoral no RCM proposto. Contudo, na medida em que os estudos incluídos no dossiê original do Sandimmun são antigos e a posologia baseada nesses dados está, por conseguinte, obsoleta em comparação com os diferentes regimes de transplantação utilizados nos dias de hoje, o CHMP considerou que a dosagem deve também ser determinada com base na monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina. O titular da AIM concordou com o parecer do CHMP e, deste modo, reviu em conformidade a redação da posologia relativa à indicação de transplantação de órgãos sólidos.

- *Transplantação da medula óssea*

O titular da AIM forneceu informações exaustivas, incluindo as dosagens utilizadas em estudos clínicos que suportaram a aprovação do Sandimmun e do Sandimmun Neoral nas indicações de transplantação da medula óssea. Após a revisão do conjunto de dados, a posologia proposta relativamente à indicação de transplantação da medula óssea, conforme aprovada em 16 EM da UE, foi considerada aceitável pelo CHMP.

Indicações não relacionadas com transplantação:

O titular da AIM propôs uma nova redação geral para introduzir o parágrafo relativo às indicações não relacionadas com transplantação, como recomendações gerais. O CHMP concordou ser relevante incluir as informações gerais aplicáveis a todas estas indicações. Contudo, o CHMP considerou que este parágrafo deve ser complementado com recomendações para a realização de controlos adicionais (por exemplo, da função hepática, bilirrubina, eletrólitos séricos e tensão arterial) e que é preferível utilizar a taxa de filtração glomerular determinada através de um método fiável e reproduzível, em vez da creatinina sérica. Adicionalmente, além do reforço da monitorização da função renal, o CHMP considerou que a monitorização ocasional dos níveis sanguíneos de ciclosporina era também relevante nestas indicações. O titular da AIM propôs uma redação em conformidade por forma a incluir essas recomendações, conforme solicitado pelo CHMP.

Por último, o titular da AIM recomendou a administração oral nas indicações não relacionadas com transplantação devido à falta de dados e ao risco potencial de reações anafiláticas com o uso intravenoso; este facto foi reconhecido pelo CHMP. Contudo, caso se verifique uma impossibilidade mais prolongada de utilização da ciclosporina oral, deve ser ponderado o uso de ciclosporina IV, desde que sejam tomadas precauções para administrar uma dose IV adequada. Assim, o titular da AIM propôs uma redação destinada a abordar esta questão, a qual foi aprovada pelo CHMP.

Além deste parágrafo de introdução relativo a casos não relacionados com transplantação, o titular da AIM propôs uma posologia para cada uma das indicações não relacionadas com transplantação (ou seja, uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, psoríase, dermatite atópica). Com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP concordou com a redação harmonizada da secção 4.2 relativa às indicações não relacionadas com transplantação.

Passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral

De acordo com a redação aprovada em 9 países, o titular da AIM propôs uma redação para as recomendações relacionadas com a mudança entre o Sandimmun e o Sandimmun Neoral. Na medida em que nem todos os países têm esse texto incluído na Informação do Medicamento nacional e que, em alguns países, apenas está disponível o Sandimmun Neoral, o titular da AIM recomendou um encurtamento do texto proposto. O CHMP concordou com esta abordagem e, por conseguinte, foi acordada uma redação revista.

Transição entre formulações orais de ciclosporina

A redação proposta pelo titular da AIM já está aprovada em 24 países e vários outros países têm informações semelhantes. O titular da AIM considerou que as informações incluídas na Informação do Medicamento harmonizada proposta forneciam informações relevantes ao médico prescriptor para otimização do controlo dos doentes. Contudo, considerando as preocupações do CHMP, o titular da AIM reviu e encurtou o texto inicialmente proposto, levando a uma redação final que foi aprovada pelo CHMP.

Populações especiais

Do mesmo modo, relativamente à secção “indicações não relacionadas com transplantação”, o titular da AIM propôs uma posologia para cada uma das populações especiais (ou seja, doentes com insuficiência renal, doentes com insuficiência hepática, população pediátrica e população idosa). Com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP concordou com a redação harmonizada da secção 4.2 relativa às populações especiais.

Modo de administração

O titular da AIM propôs a redação relativa ao modo de administração oral, a qual está aprovada em 12 países da UE. O CHMP considerou aceitável a redação proposta.

Secções 4.3 a 4.9 – de “Contraindicações” a “Sobredosagem”

A abordagem seguida pelo titular da AIM para obter um RCM harmonizado proposto, a nível das respetivas secções de segurança (secções 4.3 a 4.9), consistiu em utilizar como base a folha de dados central (CDS) do titular da AIM relativa ao Sandimmun Neoral mais recentemente atualizada, datada de 13 de fevereiro de 2012 (conforme justificado por uma revisão de estudos antigos submetidos e de referências da literatura identificadas), e o perfil de segurança central (CSP) finalizado resultante do último procedimento de partilha do trabalho (PT) do RPS 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

De acordo com a Norma orientadora da UE relativa à implementação do resultado de um procedimento PT RPS, os 29 países da UE submeteram, no prazo de 4 meses após o lançamento do CSP, uma alteração para implementar o CSP acordado. Considerando que, em fevereiro de 2011, foi acordada uma Informação do Medicamento harmonizada no âmbito da comunidade da UE através do procedimento PT RPS 13, a posição do titular da AIM consistiu em utilizar o CSP acordado na íntegra (ou seja, sem alterações adicionais). Em novembro de 2011, teve início uma revisão completa relativa à Informação do Medicamento da empresa (CDS de ambos os medicamentos Sandimmun e Sandimmun Neoral). Na sequência dessa revisão completa, ambas as CDS foram finalizadas com uma data de lançamento de 13 de fevereiro de 2012. Nesse contexto, o titular da AIM realizou uma comparação metódica entre as informações acordadas do CSP de fevereiro de 2011 e as secções de segurança das CDS recentemente lançadas. Para garantir que as informações de segurança centrais das CDS atualizadas permanecem em conformidade com as informações acordadas do CSP, o titular da AIM propôs que as informações de segurança recentemente incorporadas na CDS fossem incluídas no CSP acordado e, como tal, nas secções relacionadas com a segurança do RCM harmonizado da UE. Assim, a Informação do Medicamento harmonizada a nível da secção de segurança do RCM proposto pelo titular da AIM baseou-se no CSP acordado e foi melhorada com algumas informações recentemente adicionadas, derivadas da revisão completa da Informação do Medicamento do titular da AIM (CDS).

O CHMP concordou com a abordagem seguida pelo titular da AIM.

Secção 4.3 – Contraindicações

Conforme indicado acima, o titular da AIM propôs a seguinte redação para o parágrafo supramencionado, com base na redação utilizada na CDS e no CSP.

A utilização de ciclosporina com alguns inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) está contraindicada, devido ao potencial inibitório da ciclosporina a nível do CYP3A4 e/ou da Pgp. O titular da AIM discutiu a necessidade de uma contraindicação relativa à utilização concomitante de estatinas e ciclosporina e a necessidade de contraindicações adicionais relativas a outros medicamentos/medicamentos à base de plantas.

O CHMP considerou que a utilização de medicamentos à base de *Hypericum perforatum* (erva de S. João, ESJ) no tratamento da depressão ligeira não se justifica tendo em conta o risco potencial de rejeição aguda de órgãos induzida pela ESJ; o CHMP solicitou a introdução de uma contraindicação em conformidade. Contudo, relativamente aos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), o CHMP concordou que uma contraindicação rigorosa pode não se justificar; porém, as informações na secção 4.4 devem ser reforçadas.

Além disso, o CHMP considerou que os substratos do CYP3A4 e/ou P-gp cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a preocupações de segurança graves não devem ser combinados com a ciclosporina (por exemplo, etexilato de dabigatran, bosentan e aliscireno). O titular da AIM concordou em incluir a contraindicação supramencionada. Foi acordada uma redação em conformidade.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Relativamente aos parágrafos referentes a *Supervisão médica, Linfomas e outras malignidades, Geriatria, Hipercaliemia, Hipomagnesiemia e Hiperuricemia, Excipientes especiais*, o titular da AIM

propôs a redação do CSP para o texto do RCM harmonizado. O CHMP concordou com a redação proposta pelo titular da AIM.

No caso das subsecções relativas a *infecções, toxicidade renal e hepatotoxicidade, monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados, hipertensão, aumento dos lípidos sanguíneos, vacinas vivas atenuadas e interações*, o titular da AIM propôs redações que foram intensivamente discutidas e revistas, de acordo com os pedidos do CHMP.

De forma similar à secção 4.2, as redações para cada uma das subsecções relativas às diferentes indicações não relacionadas com transplantação foram discutidas e acordadas entre o CHMP e o titular da AIM.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O titular da AIM propôs redações para as subsecções “*Interações com alimentos, Interações medicamentosas, Medicamentos que diminuem os níveis de ciclosporina, Medicamentos que aumentam os níveis de ciclosporina, Outras interações medicamentosas relevantes, Recomendações, População pediátrica e Outras interações medicamentosas relevantes*”.

O titular da AIM propôs a redação do CSP para o texto de todas as secções do RCM harmonizado, com exceção do texto adicional relacionado com as interações com o bosentan/ambrisentan e antibióticos antraciclínicos.

O CHMP não concordou com a redação proposta pelo titular da AIM para esta secção. O CHMP forneceu ao titular da AIM uma sugestão detalhada relativa a uma estrutura mais clara e propôs revisões do texto em conformidade. O CHMP solicitou também ao titular da AIM que fornecesse informações mais detalhadas que fossem úteis para os ajustes de dose. Por último, com base num inquérito atualizado, o CHMP considerou serem importantes mais adições às listas de substâncias causadoras de interações. Finalmente, foi ainda pedido ao titular da AIM que atualizasse esta secção com mais informações relativas ao potencial inibitório da ciclosporina a nível de outros transportadores além da P-gp. O titular da AIM forneceu os dados e os esclarecimentos solicitados em conformidade. Por conseguinte, foi acordada uma redação harmonizada.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

O titular da AIM propôs uma redação com a qual o CHMP concordou, com exceção de um comentário de menor importância, que foi subseqüentemente tido em conta pelo titular da AIM. Foi acordada uma redação em conformidade.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O titular da AIM propôs harmonizar o texto do RCM em conformidade com o CSP acordado. O CHMP concordou com a redação proposta pelo titular da AIM.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O titular da AIM propôs redações para as subsecções *Resumo do perfil de segurança, Doses/efeitos secundários, Infecções e infestações e Neoplasias, Outras reações adversas medicamentosas notificadas durante o período pós-comercialização no mercado*.

No caso da subsecção *Resumo do perfil de segurança*, o titular da AIM propôs a inclusão de um resumo global das principais reações adversas que foram notificadas com mais frequência em ensaios clínicos. O CHMP concordou com a adição proposta pelo titular da AIM.

Relativamente às subsecções *Doses/efeitos secundários, Infecções e infestações e Neoplasias, Outras reações adversas medicamentosas notificadas durante o período pós-comercialização no mercado*, o

titular da AIM propôs alinhar o texto do RCM harmonizado com o CSP acordado. O CHMP esteve de acordo com esta abordagem e com as redações relacionadas propostas pelo titular da AIM.

No que se refere à redação incluída na subsecção *Resumo tabelado de reações adversas* medicamentosas, o titular da AIM procedeu a uma revisão completa da tabela de RAM e alterou muitos dos valores de frequência, na maior parte dos casos com base no facto de diversas RAM terem origem em dados pós-comercialização no mercado e de faltar um denominador para a estimativa de uma frequência. Ao rever a proposta do titular da AIM, tendo em conta a Norma orientadora relativa ao RCM, o CHMP considerou que a categoria “*desconhecida*” só deveria ser utilizada em casos excepcionais; foi pedido ao titular da AIM que respeitasse a classificação de acordo com o CSP, salvo justificação adequada em contrário. Mais especificamente, tendo em conta os dados relativos à frequência das RAM em ensaios clínicos, o CHMP solicitou ao titular da AIM que indicasse os motivos que o levaram a definir frequências diferentes das que foram calculadas. Como tal, foram apresentadas propostas no que se refere a algumas RAM, como *hiperglicemia, dores de cabeça, enxaquecas, desconforto abdominal e hiperplasia gengival*. O titular da AIM aceitou a proposta de alteração das RAM, conforme sugerido pelo CHMP.

Foram igualmente introduzidas outras alterações, incluindo a desvalorização de diversas posições; o CHMP solicitou justificações, que foram subsequentemente fornecidas pelo titular da AIM. O titular da AIM esclareceu igualmente, conforme solicitado, o motivo que o levou a não incluir a conjuntivite, depressão e perda auditiva na tabela de RAM.

O titular da AIM propôs uma redação revista em conformidade que foi aprovada pelo CHMP.

Por último, o titular da AIM propôs duas adições nesta secção, sob a forma de duas novas subsecções relativas à *Nefrotoxicidade aguda e crónica* e à *População pediátrica*. Estes parágrafos não faziam parte do CSP. O CHMP considerou que a inclusão do texto proposto é relevante e, por conseguinte, concordou com as redações propostas pelo titular da AIM.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

A redação proposta pelo titular da AIM estava em conformidade com a estratégia global seguida no sentido de propor uma redação harmonizada com base na Informação do Medicamento mais frequentemente aprovada na comunidade da UE. Por conseguinte, o CHMP concordou com a abordagem seguida pelo titular da AIM. Contudo, o CHMP considera que os dados relativos à utilização em crianças com síndrome nefrótica devem ser incluídos sob o título *População pediátrica*. Este ponto foi abordado pelo titular da AIM e a redação foi acordada.

Além disso, o CHMP solicitou ao titular da AIM que fornecesse uma fundamentação clara que explicasse por que razão a descrição da secção de farmacodinâmica incluída no RCM do Sandimmun (oral e injetável) é ligeiramente diferente da incluída no RCM do Sandimmun Neoral. O titular da AIM concordou em corrigir este ponto e propôs uma redação para o Sandimmun e o Sandimmun Neoral que foi considerada aceitável pelo CHMP.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O titular da AIM propôs redações para as subsecções “Absorção, Distribuição, Biotransformação e Eliminação, Populações especiais e População pediátrica” com base num texto harmonizado já aprovado em 13 países da UE. A redação proposta pelo titular da AIM estava em conformidade com a estratégia global seguida no sentido de propor uma redação harmonizada com base na Informação do Medicamento mais frequentemente aprovada na comunidade da UE. Isto foi aprovado pelo CHMP, com exceção de alguns pedidos de esclarecimento, aos quais o titular da AIM respondeu posteriormente com dados de suporte.

O titular da AIM dedicou toda a subsecção a uma comparação entre o Sandimmun e o Sandimmun Neoral. Esta foi aprovada, dado que existe interesse nos Estados onde ambas as formulações são utilizadas.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs uma redação que estava aprovada em 18 a 24 EM, consoante a subsecção. Apesar de o texto proposto já se encontrar aprovado na maioria dos países da UE, o CHMP considera ser necessária alguma modificação estrutural do texto. Além disso, na medida em que a ciclosporina é um composto bem conhecido do ponto de vista não clínico, o CHMP solicitou ao titular da AIM a eliminação do parágrafo relativo aos dados de segurança clínica relacionados com o desenvolvimento de malignidades.

O titular da AIM abordou os pontos referidos pelo CHMP e propôs uma redação final para esta secção, com a qual o CHMP concordou.

Secção 6.3 – Prazo de validade

O CHMP solicitou ao titular da AIM que esclarecesse a discrepância a nível do prazo de validade. O CHMP mostrou-se preocupado com os diferentes prazos de validade. O titular da AIM explicou que os prazos de validade não estavam harmonizados e propôs seguir a abordagem mais segura relativamente ao Sandimmun (para fixar o prazo de 36 meses) e o último período reduzido para o Sandimmun Neoral que está aprovado em países da UE através do procedimento de alteração. O CHMP esteve de acordo com a proposta do titular da AIM.

Secção 6.4 – Precauções especiais de conservação

O titular da AIM confirmou que as condições de conservação incluídas nos RCM de Sandimmun cápsulas moles de gelatina e soluções orais já estão em conformidade com os requisitos definidos na Norma orientadora relativa à declaração das condições de conservação (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, de 19 Nov 2007).

Além disso, o titular da AIM propôs uma correção da redação das “*Precauções especiais de conservação*” no RCM do Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão, também em conformidade com a norma orientadora supramencionada. O titular da AIM confirmou que os estudos de estabilidade foram realizados nas condições de longo prazo, a 25 °C/60% HR, e nas condições aceleradas, também a 40 °C/75% HR. Os dados de estabilidade nestas condições de teste demonstraram que os resultados se situam dentro dos critérios de aceitação e que o medicamento é estável. Por conseguinte, de acordo com a norma orientadora, o titular da AIM concordou com a inclusão da seguinte declaração no RCM e no FI: “*O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação*”.

O titular da AIM propôs uma nova redação, com a qual o CHMP concordou.

Recomendação

Em conclusão, com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP aprovou e adotou os conjuntos harmonizados de documentos de Informação do Medicamento relativos às diversas apresentações do Sandimmun e nomes associados.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Sandimmun é favorável e que a Informação do Medicamento harmonizada pode ser aprovada.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelo(s) titular(es) da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Sandimmun e nomes associados (ver Anexo I).