

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de  
punere pe piață**

## Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Sandimmun Neoral și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Sandimmun Neoral este o formă microemulsionată de ciclosporină. Ciclosporina este un agent imunosupresor potent folosit în transplantul uman de organe solide și măduvă osoasă pentru a preveni rejetul de grefă și în boala grefă-contra-gazdă (BGcG). Ciclosporina se utilizează, de asemenea, într-o serie de afecțiuni care sunt cunoscute sau care pot fi considerate de origine autoimună (uveită endogenă, sindrom nefrotic, artrită reumatoidă, psoriazis și dermatită atopică).

În comparație cu Sandimmun (forma uleioasă de ciclosporină), Sandimmun Neoral (forma microemulsionată) oferă o linearitate îmbunătățită a dozei în legătură cu expunerea la ciclosporină, un profil de absorbție mai uniform și este mai puțin influențat de consumul concomitent de alimente și de ritmul diurn. În general, aceste proprietăți au ca rezultat o variabilitate întraindividuală mai redusă a farmacocineticii ciclosporinei și o corelare mai strânsă între concentrațiile minime și expunerea totală. Drept consecință a acestor avantaje suplimentare, Sandimmun Neoral poate fi administrat independent de orele de masă. În plus, într-un tratament de întreținere, Sandimmun Neoral produce o expunere mai uniformă la ciclosporină de-a lungul zilei și de la o zi la alta.

Sandimmun Neoral a fost înregistrat pentru prima dată în Germania, în februarie 1993, și este disponibil în UE sub formă de capsule gelatinoase moi de 10 mg, 25 mg, 50 mg și 100 mg și de soluție orală 100 mg/ml. Înregistrarea Sandimmun Neoral s-a bazat pe datele de eficacitate și siguranță obținute din studiile clinice efectuate cu forma uleioasă (Sandimmun), înregistrată pentru prima dată în Elveția, în decembrie 1982. Pentru susținerea înregistrării produsului, au fost efectuate studii farmacocinetice și farmacodinamice suplimentare, precum și studii non-clinice cu medicamentul Sandimmun Neoral.

În Uniunea Europeană (UE), Sandimmun și Sandimmun Neoral au fost înregistrate prin intermediul procedurilor naționale. Sandimmun Neoral este disponibil sub formă de Sandimmun Neoral capsule gelatinoase moi (10 mg, 25 mg, 50 mg și 100 mg) și de Sandimmun Neoral soluție orală, 100 mg/ml. Sandimmun este disponibil sub formă de Sandimmun capsule gelatinoase moi (25 mg, 50 mg și 100 mg), Sandimmun soluție orală, 100 mg/ml și Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă, 50 mg/ml. Nu toate concentrațiile și formele farmaceutice sunt înregistrate în fiecare țară. În plus, nu toate indicațiile sunt aprobate în fiecare țară.

În octombrie 2010, Sandimmun Neoral a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP), impusă de CMD(h) în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Datorită deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea Sandimmun Neoral (și denumirile asociate), Comisia Europeană (CE) a înaintat secretariatului CHMP/EMA o notificare a sesizării oficiale, în temeiul articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru a rezolva divergențele dintre rezumatele caracteristicilor produsului autorizate la nivel național pentru Sandimmun Neoral la nivelul UE/SEE.

- **Aspecte clinice**

Pentru a obține un RCP armonizat, deținătorul autorizației de punere pe piață a utilizat o formulare comună pentru RCP-urile naționale în majoritatea statelor membre și pentru fișa tehnică de bază (CDS) a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru Sandimmun Neoral (din data de 13 februarie 2012), precum și pentru studiile existente și referințele din literatura de specialitate. De asemenea, au fost utilizate profilul de siguranță de bază (CSP) convenit în cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor din RPAS 13 (EE/H/PSUR/0007/001) și raportul de evaluare rezultat din procedura pediatrică inițiată în temeiul articolului 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

A fost analizată o serie de domenii de dezacord în rezumatul caracteristicilor produsului după cum urmează:

## **Punctul 4.1 – Indicații terapeutice**

### **Indicații privind transplantul**

- *Transplant de organe solide:*

În concordanță cu strategia generală menționată mai sus, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare pentru indicație care este deja aprobată astfel cum a fost propusă în 21 de etichete naționale din UE.

CHMP a pus sub semnul întrebării justificarea deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la enumerarea transplanturilor de organe specifice din indicație. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu CHMP că nu trebuie menționat niciun transplant de organ specific la punctul 4.1, cu excepția cazului în care nu este adecvat pentru utilizare. Formularea a fost revizuită în mod corespunzător.

Referitor la tratamentul rejetului, principalele motive de îngrijorare exprimate de CHMP au fost în legătură cu trecerea de la tacrolimus la tratamentul rejecțiilor umorale cu ciclosporină și în cazul leziunilor cronice produse de alogrefă, întrucât acest lucru a fost observat ca fiind rejet cronic. CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să compileze toate datele disponibile privind trecerea la ciclosporină în caz de rejet cu orice alt imunosupresor, nu numai cu tacrolimus. Deținătorul autorizației de punere pe piață a abordat acest motiv de îngrijorare; pe baza datelor prezentate, CHMP a fost de acord cu deținătorul autorizației de punere pe piață cu privire la faptul că practica obișnuită este ca, în caz de rejet, să se treacă la un alt imunosupresor. În final, a fost dezbătută și includerea termenului rejet „celular” întrucât diagnosticul de episoade de rejet umoral este controversat. În opinia CHMP, pe baza mecanismului de acțiune al ICN, introducerea Sandimmun Neoral pentru tratamentul rejetului este mai adecvată pentru rejetul celular decât pentru cel umoral. Deținătorul autorizației de punere pe piață este de acord cu punctul de vedere al CHMP. Formularea propusă a fost revizuită și convenită în mod corespunzător.

- *Transplant de măduvă osoasă*

Toate statele membre, cu excepția Norvegiei, au aprobat indicația de transplant de măduvă osoasă și BGcG.

Eficacitatea ciclosporinei a fost dovedită la pacienți cu transplant de măduvă osoasă în opt studii efectuate în Europa și în SUA cu un număr total de 227 de pacienți. Au fost efectuate șapte studii pentru prevenția bolii grefă-contra-gazdă (BGcG) și un studiu pentru tratamentul BGcG acute. Deținătorul autorizației de punere pe piață consideră că eficacitatea ciclosporinei în transplantul de măduvă osoasă și în BGcG este bine stabilită din datele cererii inițiale de autorizare a punerii pe piață, din studiile clinice publicate și din utilizarea clinică extinsă.

Totuși, CHMP a pus sub semnul întrebării raportul beneficiu-risc pentru ciclosporină în „*prevenirea rejetului de grefă după transplantul de măduvă osoasă*”: CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să prezinte date care să confirme un raport beneficiu-risc pozitiv în ceea ce privește raportul frecvenței grefării celulelor stem/eșecului grefei dincolo de raportul beneficiu-risc (B/R) al tratamentul de pregătire. În răspunsul său, deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat că datele obținute din aceste studii, precum și experiența clinică extinsă susțin indicația „*Prevenirea rejetului de grefă*” pentru ciclosporină. CHMP este de acord cu poziția deținătorului autorizației de punere pe piață.

În plus, CHMP a solicitat și o clarificare a raportului B/R pentru ciclosporină în prevenirea rejetului de grefă după transplantul de celule stem nonmieloablativ; CHMP a evaluat poziția deținătorului autorizației de punere pe piață și nu a considerat că este necesară precizarea transplantului de celule stem mieloablativ față de cel nonmieloablativ în indicația ciclosporinei.

În final, CHMP a solicitat, de asemenea, deținătorului autorizației de punere pe piață să analizeze dacă titlul „*transplant de măduvă osoasă*” se actualizează la „*transplant de celule stem alogene*”, adică independent de sursa (altă decât cea diferită de gazdă) celulelor stem și a blastelor. Deținătorul

autorizației de punere pe piață a abordat motivele de îngrijorare ale CHMP; în opinia CHMP, experiența clinică susține completările propuse la indicație. S-a convenit asupra unei formulări corespunzătoare.

#### Indicații privind utilizarea în afara transplantului

- *Uveită endogenă*

Formularea indicației propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru uveită și uveita Behçet este aprobată în 14 țări din UE.

A fost realizată evaluarea dosarelor inițiale pentru Sandimmun depuse pentru piețele cele mai importante, cum sunt Franța, SUA și Regatul Unit, care conține rezultatele clinice obținute dintr-un număr total de 15 studii globale. Dosarul pentru Sandimmun a fost utilizat ca bază pentru evaluare, întrucât dosarul de susținere a aprobării noii forme a ciclosporinei (Sandimmun Neoral) a avut la bază evaluarea farmacocinetică care a demonstrat echivalența dintre cele 2 forme ale ciclosporinei (forma uleioasă față de forma microemulsionată). De asemenea, au fost examinate și evaluate studiile prezentate la reînnoirea autorizației de punere pe piață în UE.

La momentul prezentării formei uleioase de ciclosporină, Sandimmun, în 1987, a fost disponibil un rezumat exhaustiv al datelor clinice privind uveita endogenă (Nussenblatt 1987). Au fost efectuate două tipuri de studii, deschis și orb controlat, pentru a evalua eficacitatea ciclosporinei în tratamentul uveitei severe, intermediare și posterioare, cu risc de pierdere a vederii.

CHMP a remarcat că, în toate raportările, majoritatea pacienților a prezentat beneficii ca urmare a tratamentului cu ciclosporină. Deși unii pacienți au prezentat reacții adverse, în general nefrotoxicitate, hipertensiune și tulburări metabolice, CHMP a remarcat că aceste reacții adverse sunt bine cunoscute și au putut fi gestionate într-un mod dependent de doză.

Din datele furnizate și din alte date publicate, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru ciclosporină în tratamentul uveitei endogene refractare, inclusiv al uveitei Behçet, este pozitiv.

De asemenea, CHMP a ridicat întrebări cu privire la riscul de agravare a manifestărilor neurologice ale bolii Behçet în tratamentul cu ciclosporină. Pe baza literaturii de specialitate și a datelor de susținere, deținătorul autorizației de punere pe piață consideră că datele prezentate susțin raportul beneficiu-risc pozitiv al indicației, recomandând în același timp utilizarea ciclosporinei ca tratament sistemic atât pentru uveitele neinfecțioase, cât și pentru manifestările oculare ale bolii Behçet la pacienți cu manifestări neurologice. S-a convenit asupra unei formulări corespunzătoare.

- *Sindrom nefrotic (SN)*

Formularea indicației propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru sindrom nefrotic este aprobată în 16 țări din UE.

Eficacitatea Sandimmun (forma uleioasă de ciclosporină) a fost demonstrată în 4 studii randomizate, controlate, și în 5 studii necontrolate. Rezultatele clinice obținute din aceste 9 studii clinice au fost analizate folosindu-se o cumulare a datelor din toate studiile (controlate și necontrolate). În paralel cu realizarea acestor 9 studii, a trebuit ca 2 studii multicentrice, de tip dublu orb, controlate cu placebo, și 1 studiu multicentric, care compara ciclosporina cu ciclofosfamida la pacienții rezistenți la steroizi, să fie oprite prematur din cauza lipsei pacienților potriviți care să accepte să primească placebo sau un citostatic.

De asemenea, au fost furnizate datele de la copii obținute din studiile controlate și necontrolate. La momentul prezentării, au fost considerați „copii” pacienții cu vârsta maximă de 17 ani.

Având în vedere seria de date de mai sus, CHMP a considerat că eficacitatea Sandimmun (forma uleioasă de ciclosporină) a fost demonstrată în 4 studii randomizate, controlate și în 5 studii necontrolate, precum și în studiile efectuate la pacienți copii. În plus, studii recente au confirmat beneficiile Sandimmun Neoral în diferite forme ale sindromului nefrotic la copii și adulți.

Totuși, CHMP a exprimat motive de îngrijorare cu privire la faptul că indicația curentă era prea extinsă, deoarece utilizarea în glomerulonefrite secundare este controversată. Prin urmare, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să justifice raportul beneficiu-risc pozitiv pentru toate afecțiunile nefrotice, cu excepția glomerulonefritei primare cu modificări minime, a glomerulosclerozei primare focal-segmentară sau a glomerulonefritei primare membranoase. În opinia CHMP, indicația trebuie limitată la cazurile de glomerulonefrită primară, astfel cum a fost precizat mai sus. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu opinia CHMP și s-a convenit asupra unei formulări corespunzătoare.

- *Artrită reumatoidă (AR)*

Formularea indicației propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru artrita reumatoidă este aprobată în 13 țări din UE.

Motivarea prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru indicația propusă s-a bazat pe următoarele date: studiul pilot inițial în artrita reumatoidă a utilizat o doză de 10 mg/kg/zi, jumătate din doza folosită în transplantul de organe solide la acea vreme. Beneficiul promițător a fost contrabalansat de disfuncția renală și de hipertensiune. Ulterior, studiile care au folosit doze mai reduse au demonstrat un raport beneficiu-risc mai bun. Studiile europene de tip dublu-orb, controlate, au folosit 5 mg/kg/zi, ceea ce a permis o scădere treptată a dozei pentru determinarea dozei maxime tolerate. Disfuncția renală peste pragul critic, definit drept creșterea creatininei cu 30-50% peste valoarea inițială, a reprezentat o problemă mai mică atunci când s-a început cu o doză de 2,5 mg/kg/zi. Grupurile de control au utilizat placebo, azatioprină sau penicilamină D. Aceste date, împreună cu experiența din utilizarea ciclosporinei în alte boli care nu presupun transplant, au ajutat la proiectarea celor patru studii pivot, de tip dublu orb, controlate cu placebo pentru Sandimmun (SIM) în AR severă, în SUA și Canada.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat rezultatele eficacității clinice obținute în studiile din SUA și Canada, iar apoi în studiile din Europa.

Artrita reumatoidă este o indicație terapeutică aprobată în toate țările UE. Ciclosporina a fost studiată pe larg într-o serie de studii clinice la pacienți cu artrită reumatoidă la care tratamentul convențional este inefficient sau inadecvat, precum și în multe studii publicate care au raportat utilizarea ciclosporinei în această indicație. În opinia CHMP, datele disponibile confirmă utilizarea ciclosporinei în următoarea indicație: „*Tratamentul artritei reumatoide active, severe.*”

- *Psoriazis*

Psoriazisul este o indicație terapeutică aprobată în toate țările UE. Pe baza rezumatului exhaustiv al datelor clinice privind psoriazisul și a referințelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, CHMP consideră că argumentarea prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață este acceptabilă și, prin urmare, aprobă formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

- *Dermatită atopică*

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarea formulare pentru această indicație: „*Sandimmun este indicat la pacienți cu dermatită atopică severă atunci când se impune tratamentul sistemic.*” Formularea indicației propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru dermatita atopică este aprobată în 15 țări din UE.

Ciclosporina a fost studiată în mai multe studii clinice pentru dermatita atopică, deși aceste studii sunt considerate de mici dimensiuni în conformitate cu standardele moderne. 15 țări din UE au deja exact eticheta propusă, iar în cele care nu o au, abaterile nu sunt considerate a fi însemnate. Prin urmare, pe baza rezumatului exhaustiv al datelor clinice privind dermatita atopică și a referințelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, CHMP consideră că argumentarea prezentată de deținătorul

autorizației de punere pe piață este acceptabilă și, din acest motiv, aprobă formularea menționată mai sus.

- *Anemie aplastică*

Indicația anemie aplastică este aprobată numai în Franța. Astfel cum s-a înregistrat în procesul verbal al reuniunii anterioare procedurii de sesizare, care a avut loc la 27 iulie 2011, cu privire la abordarea pentru armonizarea etichetei, agenția a aprobat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de utilizare a formulării RCP comună în majoritatea statelor membre și în fișele tehnice de bază (CDS) pentru Sandimmun și Sandimmun Neoral, astfel cum a fost justificat prin evaluarea studiilor existente și a referințelor din literatura de specialitate.

În conformitate cu acest acord, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a inclus indicația de anemie aplastică în eticheta armonizată pentru Sandimmun și Sandimmun Neoral, deoarece această indicație este aprobată numai în unul din cele 27 de state membre și nu este prevăzută în CDS-urile pentru Sandimmun și Sandimmun Neoral. CHMP aprobă această propunere.

#### **Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare**

Acest punct conține părțile generale, precum și subpuncte separate pentru fiecare indicație. În cele ce urmează, este revizuit întregul punct 4.2, subpunct cu subpunct.

##### **Doze:**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarea formulare pentru doze: „*Intervalele de dozare date pentru administrarea orală au doar caracter orientativ. Dozele zilnice de Neoral trebuie administrate întotdeauna divizate în două doze.*” Afirmația deținătorului autorizației de punere pe piață „*Intervalele de dozare date pentru administrarea orală au doar caracter orientativ*” este aprobată de CHMP. Totuși, afirmația „*Dozele zilnice de Neoral trebuie administrate întotdeauna divizate în două doze*” a fost aprobată doar în parte de către CHMP deoarece cuvântul „*întotdeauna*” trebuie omis (în unele cazuri, poate fi necesară administrarea de trei ori pe zi).

În plus, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să precizeze în RCP dacă Sandimmun/Sandimmun Neoral trebuie administrat cu sau fără alimente sau dacă administrarea se poate realiza indiferent de consumul concomitent de alimente. Având în vedere fereastra terapeutică îngustă pentru ciclosporină, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să analizeze administrarea de ciclosporină în vederea reducerii variabilității intraindividuale. Deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat faptul că alimentele afectează absorbția ciclosporinei atât de la forma Sandimmun, cât și, într-o mai mică măsură, de la forma Sandimmun Neoral. Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat în pachetul cu răspunsuri că modificările absolute pot fi considerate reduse însă, ținând cont de fereastra terapeutică îngustă pentru ciclosporină, ar fi de preferat administrarea standard în raport cu consumul de alimente pentru a reduce variabilitatea intraindividuală. Prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să revizuiască formularea, recomandând ca Sandimmun Neoral să fie administrat conform unei scheme consecutive din punct de vedere al orei din zi și față de mese, după cum urmează: „*Dozele zilnice de Sandimmun/Sandimmun Neoral trebuie administrate întotdeauna divizate în două doze distribuite în mod egal pe parcursul întregii zile. Se recomandă administrarea Sandimmun Neoral conform unei scheme consecutive din punct de vedere al orei din zi și față de mese.*” Această formulare a fost aprobată de către CHMP.

În sfârșit, pe baza faptului că ciclosporina este o substanță activă potentă asociată cu motive grave de îngrijorare privind siguranța, în opinia CHMP punctul privind dozele trebuie să precizeze cu claritate că Sandimmun/Sandimmun Neoral este un produs care trebuie manipulat de specialiști în domeniul terapeutic respectiv; a fost convenită o formulare generală și a fost inclusă în mod corespunzător la punctul 4.2.

##### **Monitorizarea generală a dozării.**

În opinia CHMP, lipsește mesajul general privind valoarea monitorizării pentru stabilirea dozei. Acest tip de informație este în conformitate cu RCP-urile mai multor state membre.

CHMP a exprimat un motiv de îngrijorare cu privire la faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a propus abordări diferite în propunerile de monitorizare pentru pacienții cu transplant și cei fără transplant, cu ignorarea măsurării nivelurilor sanguine în indicațiile de utilizare în afara transplantului. Ca răspuns la cererea CHMP, deținătorul autorizației de punere pe piață a modificat informațiile adăugând trimiteri prudente la opțiuni de monitorizare a nivelului sanguin pentru indicațiile de utilizare în afara transplantului și accentuând suplimentar protocoalele practice pentru indicațiile privind transplantul. Această abordare a fost acceptabilă pentru CHMP, iar formulările finale pentru punctele 4.2 și 4.4 au fost convenite în mod corespunzător.

#### Indicații privind transplantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus două formulări diferite pentru fiecare dintre punctele referitoare la transplant:

- *Transplant de organe solide*

Pe baza celei mai frecvente formulări aprobate în statele membre ale UE și a versiunilor recente ale fișei tehnice de bază a companiei (CDS) din data de 13 februarie 2012, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare care este deja aprobată în 13 state membre ale UE.

În studiile inițiale privind Sandimmun, au fost utilizate doze inițiale în intervalul 14-18 mg/kg/zi, iar acestea au fost reduse ulterior la o doză de întreținere în intervalul 6-10 mg/kg/zi. Administrarea a început cu 2-20 de ore înainte de intervenția chirurgicală. Pe baza valorilor mai mari ale C<sub>max</sub> și ASC obținute cu Sandimmun Neoral în comparație cu Sandimmun, dozele individualizate de Sandimmun Neoral rezultate au fost în medie mai mici în comparație cu cele de Sandimmun. Astfel, aceasta susține dozele mai mici propuse pentru Sandimmun Neoral în RCP-ul propus. Totuși, întrucât studiile din dosarul inițial pentru Sandimmun sunt vechi, iar doza care se bazează pe aceste date este, prin urmare, depășită în comparație cu diferitele scheme de transplant folosite în prezent, în opinia CHMP, dozele trebuie stabilite și în funcție de monitorizarea nivelurilor sanguine de ciclosporină. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu opinia CHMP și astfel a revizuit în mod corespunzător formularea pentru doze în indicația transplant de organe solide.

- *Transplant de măduvă osoasă*

Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat informații cuprinzătoare, incluzând dozele folosite în studiile clinice care au susținut aprobarea Sandimmun și a Sandimmun Neoral în indicațiile de transplant al măduvei osoase. După analiza setului de date, dozele propuse pentru indicația transplant de măduvă osoasă, astfel cum au fost aprobate în 16 state membre ale UE, au fost considerate acceptabile de către CHMP.

#### Indicații privind utilizarea în afara transplantului:

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o nouă formulare generală pentru a introduce punctul privind indicațiile de utilizare în afara transplantului sub formă de recomandări generale. CHMP a fost de acord că informațiile generale aplicabile tuturor acestor indicații au fost relevante pentru a fi incluse. Totuși, CHMP a considerat că acest punct trebuie completat cu recomandări privind realizarea unor controale ulterioare, de exemplu ale funcției hepatice, bilirubinemiei, electroliților serici și tensiunii arteriale, și că este de preferat să se utilizeze rata de filtrare glomerulară determinată printr-o metodă sigură și reproductibilă și nu prin creatinina serică. În plus, pe lângă întărirea monitorizării funcției renale, în opinia CHMP monitorizarea ocazională a nivelurilor sanguine de ciclosporină a fost, de asemenea, relevantă în aceste indicații. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare corespunzătoare pentru a include aceste recomandări, astfel cum a fost solicitat de către CHMP.

În sfârșit, deținătorul autorizației de punere pe piață a recomandat administrarea orală în indicațiile de utilizare în afara transplantului din cauza lipsei datelor și a riscului potențial de reacții anafilactice cu utilizarea intravenoasă; această recomandare a fost confirmată de către CHMP. Totuși, în cazul unei incapacități mai prelungite de utilizare a ciclosporinei pe cale orală, trebuie avută în vedere utilizarea ciclosporinei cu administrare intravenoasă, cu condiția să se acorde atenție administrării unei doze intravenoase corespunzătoare. Astfel, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare pentru abordarea acestei probleme care a fost acceptată de CHMP.

Pe lângă acest alineat introductiv privind indicațiile de utilizare în afara transplantului, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o doză pentru fiecare dintre indicațiile de utilizare în afara transplantului (adică uveită endogenă, sindrom nefrotic, artrită reumatoidă, psoriazis, dermatită atopică). Pe baza evaluării propunerii deținătorului autorizației de punere pe piață, a răspunsurilor la lista de întrebări, la lista de probleme nerezolvate și după dezbaterile comitetului, CHMP a acceptat o formulare armonizată a punctului 4.2 corespunzătoare pentru indicațiile de utilizare în afara transplantului.

#### Trecerea de la Sandimmun la Sandimmun Neoral

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare pentru recomandările în legătură cu înlocuirea Sandimmun cu Sandimmun Neoral în conformitate cu formularea aprobată în 9 țări. Deoarece nu toate țările au un astfel de text inclus în etichetele naționale, iar în unele țări este disponibil numai Sandimmun Neoral, deținătorul autorizației de punere pe piață a recomandat scurtarea textului propus. CHMP a fost de acord cu această abordare și a fost convenită o formulare revizuită în mod corespunzător.

#### Trecerea de la o formă orală de ciclosporină la alta

Formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață este aprobată deja în 24 de țări, iar mai multe alte țări au informații foarte asemănătoare. Deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că informațiile incluse în eticheta armonizată propusă au furnizat informații relevante pentru medicii care prescriu medicamentul în scopul optimizării tratamentului pacientului. Totuși, având în vedere motivele de îngrijorare ale CHMP, deținătorul autorizației de punere pe piață a revizuit și scurtat textul propus inițial, ajungând la o formulare finală care a fost aprobată de către CHMP.

#### Grupe speciale de pacienți

Făcând trimitere la punctul „indicații de utilizare în afara transplantului”, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus, în mod similar, o doză pentru fiecare grupă specială de pacienți (adică pacienți cu insuficiență renală, pacienți cu insuficiență hepatică, copii și adolescenți, pacienți vârstnici). Pe baza evaluării propunerii deținătorului autorizației de punere pe piață, a răspunsurilor la lista de întrebări, la lista de probleme nerezolvate și după dezbaterile comitetului, CHMP a acceptat o formulare armonizată a punctului 4.2 corespunzătoare pentru grupele speciale de pacienți.

#### Mod de administrare

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus formularea în legătură cu modul de administrare pe cale orală care este aprobată în 12 țări din UE. Formularea propusă a fost considerată acceptabilă de către CHMP.

#### **Punctele 4.3 până la 4.9 – de la „Contraindicații” până la „Supradozaj”**

Abordarea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru a obține un RCP propus armonizat referitor la punctele din RCP privind siguranța (punctele 4.3 până la 4.9) a constat în utilizarea ca bază a celei mai recente fișe tehnice de bază (CDS) actualizate a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru Sandimmun Neoral, din data de 13 februarie 2012 (astfel cum a fost justificată de o evaluare a studiilor existente prezentate și de referințele din literatura de specialitate identificată) și a



profilului de siguranță de bază (CSP) finalizat în cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor din RPAS 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

În conformitate cu ghidul UE privind punerea în aplicare a rezultatelor procedurii de repartizare a sarcinilor RPAS, cele 29 de țări UE au prezentat, în termen de 4 luni de la difuzarea CSP, o modificare pentru punerea în aplicare a CSP-ului convenit. Dat fiind faptul că eticheta armonizată a fost convenită între statele membre UE în februarie 2011 prin procedura de repartizare a sarcinilor din RPAS 13, poziția deținătorului autorizației de punere pe piață a fost de utilizare în totalitate a CSP-ului convenit (adică fără nicio altă modificare). În noiembrie 2011, a fost inițiată o evaluare completă a etichetei companiei (CDS-urile pentru ambele produse Sandimmun și Sandimmun Neoral). Ca rezultat al acestei evaluări, ambele CDS-uri au fost finalizate, având data de difuzare 13 februarie 2012. În acest context, deținătorul autorizației de punere pe piață a efectuat o comparație amănunțită a informațiilor din CSP-ul convenit în februarie 2011 și a punctelor referitoare la siguranță din CDS-urile nou difuzate. Pentru a se asigura că informațiile esențiale privind siguranța din CDS-urile actualizate își mențin conformitatea cu informațiile din CSP-ul convenit, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus introducerea în CDS a unor noi informații privind siguranța spre a fi avute în vedere în CSP-ul convenit și, prin urmare, în punctele referitoare la siguranță din RCP-ul armonizat la nivelul UE. Astfel, eticheta armonizată pentru punctul privind siguranța din RCP-ul propus de deținătorul autorizației de punere pe piață s-a bazat pe CSP-ul convenit și a fost consolidată cu o serie de informații noi rezultate din evaluarea completă a etichetelor deținătorului autorizației de punere pe piață (CDS-uri).

CHMP a fost de acord cu abordarea deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **Punctul 4.3 – Contraindicații**

Astfel cum s-a menționat mai sus, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarea formulare pentru alineatul mai sus menționat pe baza formulării utilizate în CDS și CSP.

Ciclosporina este contraindicată pentru unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine) din cauza potențialului inhibitor al ciclosporinei pentru CYP3A4 și/sau P-gp. Deținătorul autorizației de punere pe piață a dezbătut necesitatea unei contraindicații a statinelor pentru ciclosporină și necesitatea unor contraindicații suplimentare pentru alte medicamente/medicamente din plante.

CHMP a considerat că nu s-a ținut cont de utilizarea produselor din *Hypericum perforatum* (sunătoare) în tratamentul depresiei ușoare pentru a evalua riscul potențial de rejet acut de organ produs de efectul de inducție al sunătoarei; CHMP a solicitat introducerea unei contraindicații corespunzătoare. Totuși, referitor la inhibitorii HMG CoA reductazei (statine), CHMP a fost de acord cu faptul că nu se poate justifica o contraindicație, însă informațiile de la punctul 4.4 trebuie formulate mai ferm.

În plus, CHMP a considerat că substraturile pentru CYP3A4 și/sau P-gp și pentru care nivelurile plasmatiche ridicate sunt asociate cu motive de îngrijorare grave privind siguranța nu trebuie combinate cu ciclosporina (de exemplu dabigatran etexilat, bosentan, aliskiren). Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să includă contraindicația menționată mai sus. S-a convenit asupra unei formulări corespunzătoare.

#### **Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Referitor la punctele privind *Supravegherea medicală, Limfoame și alte boli maligne, Persoane vârstnice, Hiperkaliemie, Hipomagnezemie și Hiperuricemie, Excipienți speciali*, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus folosirea formulării din CSP ca text pentru RCP-ul armonizat. CHMP a fost de acord cu formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Referitor la subpunctele privind *infecții, toxicitate renală și hepatotoxicitate, monitorizarea nivelurilor de ciclosporină la pacienții cu transplant, hipertensiune, creșterea lipidelor sanguine, vaccinuri cu virusuri vii atenuate și interacțiuni*, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus formulări care au fost dezbătute intensiv și rediscutate în conformitate cu solicitările CHMP.

În mod similar punctului 4.2, formulările pentru fiecare subpunct pentru diferitele indicații de utilizare în afara transplantului au fost discutate și convenite între CHMP și deținătorul autorizației de punere pe piață.

#### **Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus formulări pentru subpunctele „*Interacțiuni cu alimentele, Interacțiuni medicamentoase, Medicamente care scad nivelurile de ciclosporină, Medicamente care cresc nivelurile de ciclosporină, Alte interacțiuni medicamentoase relevante, Recomandări, Copii și adolescenți și Alte interacțiuni medicamentoase relevante.*”

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus folosirea formulării din CSP ca text pentru RCP-ul armonizat pentru toate punctele, cu excepția textului suplimentar referitor la interacțiunile cu bosentan/ambrisentan și cu antibioticele antraciclinice.

CHMP nu a fost de acord cu formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață la acest punct. CHMP a pus la dispoziția deținătorului autorizației de punere pe piață sugestii detaliate pentru o structură mai clară și a propus revizuirea corespunzătoare ale textului. De asemenea, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să furnizeze informații mai detaliate care ar putea ajuta la ajustările dozei. În sfârșit, în opinia CHMP, ar fi de folos completări la listele cu substanțe care produc interacțiuni, pe baza unei anchete actualizate. În final, deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a mai solicitat să actualizeze acest punct cu mai multe informații privind potențialul inhibitor al ciclosporinei asupra altor transportori diferiți de P-gp. Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat în mod corespunzător datele și clarificările solicitate. Prin urmare, a fost convenită o formulare armonizată.

#### **Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare cu care CHMP a fost de acord, cu excepția unui comentariu minor, de care deținătorul autorizației de punere pe piață a ținut cont ulterior. S-a convenit asupra unei formulări corespunzătoare.

#### **Punctul 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus să armonizeze textul RCP odată cu CSP-ul convenit. CHMP a fost de acord cu formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

#### **Punctul 4.8 – Reacții adverse**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus formulări pentru subpunctele *Rezumatul profilului de siguranță, Doze/efecte secundare, Infecții și infestări și Tumori, Alte RAM rezultate din experiența ulterioară punerii pe piață.*

Referitor la subpunctul *Rezumatul profilului de siguranță*, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus includerea unui rezumat general al principalelor reacții adverse care au fost raportate cel mai frecvent în studiile clinice. CHMP a fost de acord cu completarea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Referitor la subpunctele *Doze/efecte secundare, Infecții și infestări și Tumori, Alte RAM rezultate din experiența ulterioară punerii pe piață*, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus alinierea textului RCP-ului armonizat la CSP-ul convenit. CHMP a fost de acord cu această abordare și cu formulările asociate, astfel cum au fost propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Referitor la formularea inclusă în subpunctul *Rezumat tabelar al reacțiilor adverse la medicament*, deținătorul autorizației de punere pe piață a realizat o revizuire completă a tabelului RAM și a modificat multe dintre cifrele privind frecvența, în majoritatea cazurilor pe baza faptului că multe RAM au provenit din date ulterioare punerii pe piață și a lipsit un numitor pentru estimarea frecvenței.

În timpul evaluării propunerii deținătorului autorizației de punere pe piață, ținând cont de ghidul RCP, CHMP a considerat că clasificarea „cu frecvență necunoscută” trebuie utilizată numai în cazuri excepționale; deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să respecte clasificarea în conformitate cu CSP, cu excepția cazurilor justificate în mod corespunzător. Mai exact, având în vedere datele privind frecvențele RAM obținute din studiile clinice, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să declare motivele pentru stabilirea unor frecvențe diferite față de cele care au fost calculate și astfel, au fost făcute propuneri cu privire la unele RAM cum sunt *hiperglicemie, cefalee, migrenă, disconfort abdominal și hiperplazie gingivală*. Deținătorul autorizației de punere pe piață a acceptat propunerea de modificare a RAM astfel cum a fost evidențiată de către CHMP.

De asemenea, au fost introduse alte modificări, incluzând retrogradarea mai multor poziții propuse; CHMP a solicitat justificări, iar deținătorul autorizației de punere pe piață le-a furnizat ulterior. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a clarificat, conform solicitării, de ce conjunctivita, depresia și pierderea auzului nu au fost incluse în tabelul RAM.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare revizuită corespunzător, iar CHMP a aprobat-o.

În final, la acest punct, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus două completări, sub forma a două noi subpuncte privind *Nefrotoxicitatea acută și cronică* și *Copii și adolescenți*. Aceste subpuncte nu au fost incluse în CSP. În opinia CHMP, textul propus este relevant pentru a fi inclus și, prin urmare, CHMP a fost de acord cu formulările propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață.

#### **Punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice**

Formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost în conformitate cu strategia generală asumată pentru a propune o formulare armonizată pe baza celor mai frecvente etichete aprobate pe teritoriul întregii Uniuni Europene. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu abordarea deținătorului autorizației de punere pe piață. Totuși, CHMP consideră că datele privind utilizarea la copii în sindromul nefrotic trebuie incluse la titlul *Copii și adolescenți*. Acest punct a fost abordat de deținătorul autorizației de punere pe piață și s-a convenit asupra unei formulări.

În plus, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să furnizeze o motivare clară pentru utilizarea unei descrieri ușor diferite a punctului privind farmacodinamica în versiunile RCP-urilor pentru Sandimmun (atât cu administrare orală, cât și injectabil) față de Sandimmun Neoral. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să corecteze această formulare pentru Sandimmun și Sandimmun Neoral care a fost acceptată de către CHMP.

#### **Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus formulări pentru subpunctele „Absorbție, Distribuție, Metabolizare și Eliminare, Grupe speciale de pacienți și Copii și adolescenți” pe baza unui text armonizat aprobat deja în 13 țări UE. Formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost în conformitate cu strategia generală asumată pentru a propune o formulare armonizată pe baza celor mai frecvente etichete aprobate pe teritoriul întregii Uniuni Europene. Aceasta a fost aprobată de CHMP cu excepția unor solicitări de clarificare, care au fost furnizate ulterior de către deținătorul autorizației de punere pe piață împreună cu date de susținere.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a dedicat întregul subpunct comparației dintre Sandimmun și Sandimmun Neoral. Aceasta a fost susținută deoarece este de interes în statele în care sunt utilizate ambele forme.

#### **Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o formulare care a fost aprobată în 18, respectiv 24 de state membre, în funcție de subpuncte. Deși textul propus a fost deja aprobat în majoritatea țărilor UE, în opinia CHMP au fost necesare unele modificări în structura textului. În plus, deoarece ciclosporina din punct de vedere non-clinic este un compus bine cunoscut, CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să șteargă punctul referitor la datele clinice de siguranță privind apariția de boli maligne.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a abordat punctele ridicate de către CHMP și a propus o formulare finală pentru acest punct cu care CHMP a fost de acord.

### **Punctul 6.3 - Perioada de valabilitate**

CHMP a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să clarifice neconcordanța privind durata perioadei de valabilitate; CHMP a exprimat motive de îngrijorare cu privire la duratele diferite ale perioadelor de valabilitate. Deținătorul autorizației de punere pe piață a explicat că duratele perioadelor de valabilitate nu au fost armonizate și a propus urmărirea celei mai sigure abordări pentru Sandimmun (stabilirea unei perioade de 36 de luni) și ultima durată redusă pentru Sandimmun Neoral care este aprobată în țările UE prin intermediul procedurii de modificare. CHMP a fost de acord cu propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață.

### **Punctul 6.4 - Precauții speciale pentru păstrare**

Deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat că în RCP condițiile de păstrare pentru Sandimmun capsule gelatinoase moi și soluții orale sunt deja aliniate la cerințele stabilite în Ghidul privind declararea condițiilor de păstrare (Guideline on Declaration of Storage Conditions) (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 din data de 19 noiembrie 2007).

### ***Recomandare***

În concluzie, pe baza evaluării propunerii deținătorului autorizației de punere pe piață, a răspunsurilor la lista de întrebări, la lista de probleme nerezolvate și după dezbaterile comitetului, CHMP a acceptat și a adoptat seturi armonizate ale documentelor privind informațiile referitoare la produs pentru diferitele forme de prezentare ale Sandimmun Neoral și denumirilor asociate.

Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Sandimmun Neoral este favorabil și că informațiile referitoare la produs armonizate pot fi aprobate.

***Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului***

Întrucât

- obiectul sesizării constă în armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectele sunt stabilite în Anexa III.