

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,  
INDGIVELSESVej, ANSØGER/INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I  
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Handels)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse
Nederlandene	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIG		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel, blød	oral anvendelse
Nederlandene	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIG		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel, blød	oral anvendelse
Nederlandene	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIG		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel, blød	oral anvendelse
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Handels)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIG	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	oral anvendelse

## **BILAG II**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG**

## VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CICLOSPORIN IDL

Ciclosporin er en calcineurinhæmmer og som sådan et immunosuppressivt lægemiddel. Ciclosporin er indiceret til transplantation (f.eks. forebyggelse eller behandling af afstødning ved transplantation af solide organer, knoglemarvstransplantation, graft versus host-sygdom) og autoimmune sygdomme (f.eks. nefrotisk syndrom, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopisk dermatitis).

Referencelægemidlet, som er godkendt i Tyskland, er: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

De centrale resultater fra det dossier, der dokumenterer markedsføringstilladelse, er gengivet nedenfor.

Variabel	Fastende Pointoverslag (%) for test/reference (90 % CI)	Ikkefastende Pointoverslag (%) for test/reference (90 % CI)
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng.h.ml)	95,1 (92,2; 97,9)	109,6 (103,2; 116,3)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	88,2 (84,1; 92,4)	122,5 (108,9; 137,8)

Under den gensidige anerkendelsesprocedure (NL/H/1402/001-003/MR) blev der givet udtryk for betænkeligheder grundet potentiel alvorlig risiko for folkesundheden af følgende grunde: Der er ikke påvist tilstrækkelig bioækvivalens.

CHMP udfærdigede en liste med spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen og den farmakokinetiske ekspertgruppe under Arbejdsgruppen vedrørende virkninger med henblik på en høring. Listen indeholdt følgende punkter:

1) Det første punkt, der blev taget op af CHMP, var, hvorvidt der burde anvendes et normalt (80-125 %) eller et snævert (90-111 %) godkendelsesinterval i forbindelse med vurdering af bioækvivalens i fastende tilstand, eftersom ciclosporin anses som et foranderligt lægemiddel med et snævert terapeutisk område.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarede, at ciclosporin, selv om det er et foranderligt lægemiddel, ikke kan betegnes som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks, da der ikke foreligger kliniske data for en sådan klassificering.

Klassificeringen af ciclosporin som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks kunne være baseret på bivirkninger i forbindelse med brugen eller samtidig brug af andre lægemidler. Antallet af bivirkninger kan hænge sammen med den store variation i blodkoncentrationen for referencelægemidlet, som vil forekomme, hvis det tages uden hensyntagen til kostindtag og manglende rådgivning om kostindtag. Dette kan medføre store udsving i koncentrationen i blodet, da det er påvist, at kostindtaget har en særdeles negativ indvirkning på optagelsen (op til 30 % reduktion af C<sub>max</sub> og 15 % reduktion af AUC) af referencelægemidlet. Kostens virkning på koncentrationen i blodet, den store variation i indholdet i blodet og de deraf følgende bivirkninger kan være årsagen til, at lægemidlet får betegnelsen "lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks".

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen burde det normale godkendelsesinterval (80-125 %) anvendes, selv om ciclosporin var betegnet som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks.

CHMP erklærede sig enig med den farmakokinetiske ekspertgruppe under Arbejdsgruppen vedrørende virkninger i, at der bør anvendes et mere snævert godkendelsesinterval (90-111 %) for AUC, hvis ciclosporin betegnes som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks.

CHMP medgav, at beregningen af det terapeutiske indeks for ciclosporin ikke er indberettet, men erklærede sig uenigt i indehaveren af markedsføringstilladelsens udtalelse om, at den er baseret på bivirkningsprofilen.

Da ciclosporin gives i høje doser og i lange perioder i kliniske miljøer i forbindelse med transplantationer, henviser CHMP til denne indikation i begrundelsen for at betegne ciclosporin som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks. Denne begrundelse er baseret på kliniske vurderinger med udgangspunkt i både virkning og sikkerhed:

- Når det gælder virkning, kan manglende opnåelse af det terapeutiske niveau få katastrofale konsekvenser, og derfor fremgår det tydeligt af produktresuméet, at monitorering af indholdet i blodet er nødvendig under behandling med ciclosporin, og når der skiftes til en anden formulering.
- Sikkerhedsprofilen for ciclosporin er også kritisk. Det er af afgørende betydning, at terapeutisk monitorering af nyre- og leverfunktion samt blodtryk bliver rapporteret som almindelige bivirkninger, da de kan have katastrofale følger i klinisk sammenhæng for transplanterede patienter.

**2)** CHMP's andet punkt var, om det samme godkendelsesinterval (enten normalt eller snævert) burde anvendes for både AUC og  $C_{max}$ .

Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarede, at der ikke foreligger nogen overbevisende begrundelse for, at intervallet (80-125 %) skulle være forskelligt for  $C_{max}$  og AUC. Forskelle i  $C_{max}$  blev betragtet som mindre væsentlige, da det maksimale niveau kun opretholdes i en kort periode, mens AUC udgør den samlede eksponering for lægemidlet, men det blev besluttet, at det normale interval skulle anvendes.

CHMP fandt, at en indsnævring af konfidensintervallet til 90-111 % ville minimere risikoen for over- eller undereksposering, eftersom ciclosporin er et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks. Ved generiske ansøgninger vurderes udelukkende bioækvivalensdata, og derfor bør en godkendelse kun gives, hvor der er sikkerhed for, at en sådan risiko er reduceret mest muligt gennem indsnævring af konfidensintervallet. Det snævre interval bør anvendes for både AUC og  $C_{max}$ , da værdier uden for intervallet kan medføre uønskede konsekvenser i forhold til virkning og/eller sikkerhed for begge disse parametre.

I den fremlagte bioækvivalensundersøgelse for fastende opfylder konfidensintervallet på 90 % for  $C_{max}$  ikke de skærpede godkendelseskriterier på 90-111 %.

**3)** CHMP's tredje punkt var, hvorvidt de samme krav skulle gælde ved vurdering af bioækvivalens efter et fedtrigt måltid.

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle de samme krav normalt gælde for undersøgelser foretaget efter et fedtrigt måltid. For ciclosporin IDL blev det fremført, at der ikke var anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder, og at den øvre grænse for konfidensintervallet på 90 % til sammenligning af  $C_{max}$  (137 %) var acceptabel (se punkt 4 nedenfor), fordi de observerede forskelle mellem test- og referencelægemidlerne i ikkefastende tilstand ikke skyldtes testlægemidlet, men derimod fødens udtalte indvirkning på indholdet af referencelægemidlet i blodet.

Den farmakokinetiske ekspertgruppe under Arbejdsgruppen vedrørende virkninger anførte, at kravene i forbindelse med bioækvivalens skal være de samme i fastende tilstand og i ikkefastende tilstand, eftersom ciclosporin kan gives med eller uden et måltid. CHMP konkluderede, at de observerede bioækvivalensdata var utilstrækkelige til at bestemme virkning og sikkerhed. Navnlige en øvre grænse for konfidensintervallet til sammenligning af  $C_{max}$  var uden for selv det normale godkendelsesinterval.

**4)** CHMP's fjerde punkt drejede sig om kostens indvirkningen på ciclosporin.

Produktresuméet for Sandimmun Optoral tillader indgivelse uden hensyn til kost, hvilket viser, at den kendte indvirkning af kosten i forbindelse med ciclosporin (ca. 26 % reduktion af  $C_{max}$  og 15 % reduktion af AUC) ikke anses som klinisk relevant. Set i lyset af dette var spørgsmålet, hvorvidt en reduceret indvirkning af kosten på generisk ciclosporins farmakokinetik kunne anses for at være acceptabel for et "generisk lægemiddel", også selv om det gør, at man ikke kan overholde de prædefinerede godkendelseskriterier (f.eks. 80-125 %) ved vurderingen af bioækvivalens i ikkefastende tilstand (i dette tilfælde et konfidensinterval på 90 % for et  $C_{max}$  på 1,09-1,37).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarede, at kostens reducerede indvirkning på generisk ciclosporins farmakokinetik sammenlignet med det nye lægemiddels formulering kunne betragtes som en fordel i forhold til referencelægemidlet og et væsentligt argument for godkendelsen af førstnævnte. Desuden anbefales det i vejledningen til transplanterede patienter (University of Southern California - Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program), at ciclosporin tages inden et måltid for at opnå bedre absorption i maven. Som en del af den kliniske rutinemæssige praksis udføres monitorering af terapeutiske lægemidler med henblik på at kontrollere og overvåge sikkerheden.

Den farmakokinetiske ekspertgruppe under Arbejdsgruppen vedrørende virkninger, som CHMP rådførte sig med, vidste, at det ofte anbefales i klinisk praksis, at ciclosporin tages på standardiseret vis i forhold til kosten. Den anførte derfor, at et generisk ciclosporinlægemiddel bør være bioækvivalent med originalpræparatet, både i fastende og ikkefastende tilstand.

CHMP anerkendte, at kostens indvirkning er mindre på Ciclosporin IDL end på originalpræparatet, og at dette kan være en fordel for et lægemiddel, som kan gives med eller uden et måltid. Grundet manglen på andre data er det dog ikke muligt at bekræfte, om testlægemidlet er bioækvivalent i ikkefastende tilstand og derfor vil have den samme virknings- og sikkerhedsprofil som originalpræparatet.

Proceduren omfattede en mundtlig redegørelse, hvor indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde følgende synspunkter:

- Der fandtes stadig ingen klinisk evidensbaseret klassificering af ciclosporin som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks. En sådan var svær at beregne og kunne udelukkende baseres på bivirkninger, der allerede var blevet redegjort for.

- Konfidensintervallet på 90 % vedrører virkningen på populationen, mens det i klinisk praksis er den intraindividuelle variation, der er af afgørende betydning for det varierende indhold af ciclosporin i blodet, og dette er årsagen til, at mindstekoncentrationen i plasma hyppigt monitoreres, selv ved det førende mærke, og disse resultater, der udføres rutinemæssigt, gør det muligt at korrigere afvigelser på 10 eller 20 % med det samme.

Der foreligger nye data, som antyder, at passende terapeutisk monitorering kan reducere hyppigheden af akut afstødning markant hos nyligt transplanterede patienter og hindre afstødning samt sekundære bivirkninger hos transplanterede patienter under vedligeholdelsesbehandling. Når det gælder ciclosporin, udgør inter- og intravariabiliteten et større problem end det terapeutiske indeks.

Efter den mundtlige redegørelse besluttede CHMP, at de data og den begrundelse, der var blevet fremlagt, ikke var tilstrækkelige til at bekræfte bioækvivalens mellem testlægemidlet og originallægemidlet.

CHMP fastholdt sin konklusion om, at bioækvivalens mellem Ciclosporin IDL og originallægemidlet ikke var blevet tilstrækkeligt påvist, hverken for den fastende eller den ikkefastende tilstand.

## **REVURDERING AF CHMP'S UDTALELSE AF 23. APRIL 2009**

### *Sammendrag af begrundelserne for revurdering*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen besluttede at indgive en klage, og en revurdering af CHMP's udtalelse blev foretaget med følgende begrundelse:

I henhold til indehaveren af markedsføringstilladelsen ligger ciclosporintestlægemidlet ifølge data genereret under bioækvivalensundersøgelserne i intervallet 90-111 % for AUC og mindre end 111 % af referencen for  $C_{max}$  i undersøgelsen i fastende tilstand, hvilket afspejler de farmakokinetiske parametre uden interaktion. Den anden undersøgelse i ikkefastende tilstand viste, at Ciclosporin IDL i mindre grad blev påvirket af føde end referencelægemidlet Novartis Neoral. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at dette spørgsmål skal behandles af tilsynsmyndighederne og skal tages i betragtning ved evalueringen af IDL-testlægemiddelformuleringen, fordi dette kan spille en

afgørende rolle for sikkerhedsproblemer, eftersom effekten under alle omstændigheder blev bevaret, som det fremgår af resultaterne for AUC.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen opdelte sin argumentation i to dele: bioækvivalens og sikkert skifte samt farmaceutiske egenskaber for Sandimmun Optoral- og Ciclosporin IDL-mikroemulsioner.

### **Bioækvivalens og sikkert skifte**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen citerede en publikation fra *The National Kidney Foundation* fra 1999, der gav udtryk for bekymring om manglende ækvivalens for immunosuppressiv behandling efter organtransplantation og indførte termen "critical-dose drug". Forfatterne fandt, at både cyclosporin og tacrolimus var "critical-dose drugs".

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bemærkede, at det i produktresuméerne for Sandimmun og Neoral anføres, at disse to lægemidler ikke er bioækvivalente, men at et skifte mellem disse lægemidler tillades med passende terapeutisk monitorering af lægemidler, hvilket viser, at dette er en veletableret almindelig praksis for dosering af ciclosporin baseret på blodkoncentration.

CMPH vurderede, at lignende argumentation (brug af terapeutisk monitorering af lægemidler) ikke må bruges som undskyldning for manglende bioækvivalens for et generisk lægemiddel. Et generisk lægemiddel skal kunne anvendes substituerbart med et originalpræparat uden ekstra forholdsregler. Dette spørgsmål drejer sig tydeligvis ikke om substituerbarhed mellem Sandimmun og dets optimerede formulering af Neoral, men om manglende dokumentation for bioækvivalens, da dette er en generisk procedure.

### *Bioækvivalens i fastende tilstand*

Hvad angår Ciclosporin IDL, anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen at bioækvivalens er dokumenteret ved faste i konfidensintervallet (80-125 %). Den øvre grænse for konfidensintervallet på 90 % for  $C_{\max}$ , som skal overvejes af hensyn til sikkerheden, er under den accepterede grænse (111 %) for lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at disse resultater påviste ækvivalens for virkning uden sikkerhedsproblemer i fastende tilstand.

CHMP var ikke enig i, at der ikke var anledning til betænkeligheder vedrørende sikkerheden i fastende tilstand, og godkendte ikke anvendelsen af asymmetriske konfidensintervaller. CHMP konkluderede, at bioækvivalens ikke er blevet påvist i fastende tilstand. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte endvidere ingen data, der påviste, at værdier for  $C_{\max}$  uden for bioækvivalenskriterierne ikke ændrer lægemidlets virknings- og sikkerhedsprofil sammenlignet med referencelægemidlet.

### *Bioækvivalens i ikkefastende tilstand*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte endvidere, at bioækvivalens i ikkefastende tilstand ikke er blevet påvist, da PK for Ciclosporin IDL-formuleringen påvirkes betydeligt mindre af føde end referencelægemidlet.

CHMP erklærede sig i princippet enig i, at ciclosporinabsorptionens nedsatte følsomhed over for fødeindtagelse kunne ses som en fordel. Et generisk lægemiddel skal dog være bioækvivalent og kunne anvendes substituerbart med et originalpræparat baseret på bioækvivalens, og dette er ikke blevet påvist.

CHMP overvejede også de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indgivet vedrørende PK-simuleringer af ciclosporinkoncentrationer for gentagne doser af både reference- og testlægemidlet i ikkefastende og fastende tilstand. Dataene viste, at variabiliteten for de enkelte formuleringer mellem ikkefastende og fastende tilstand er meget lavere for testlægemidlet end for referencelægemidlet, selv om arealet under kurven ikke adskiller sig væsentligt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at netop i forbindelse med ciclosporin og som følge af variabiliteten hos den enkelte forsøgsperson er monitorering af blodkoncentrationer det vigtigste kriterium for forebyggelse af eventuelle folkesundhedsproblemer.



CHMP bemærkede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen understregede behovet for rutinemæssig terapeutisk monitorering af lægemidler, og at ciclosporin skal ordineres af erfarne læger, men disse argumenter opvejer ikke den manglende bioækvivalens for et stof, der foreslås som en generisk form af referencelægemidlet.

### **Farmaceutiske egenskaber for Sandimmun Optoral- og Ciclosporin IDL-mikroemulsioner**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen opsummerede tidligere undersøgelser, der påviser, at størrelsen af emulsionsdråber og samtidig fødeindtagelse kan have en indvirkning på absorptionen af ciclosporin gennem tyndtarmen ved peroral indgift, hvilket kan påvirke lægemidlernes farmakokinetiske parametre. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sammenlignede Neoral og tre batches af Ciclosporin IDL. Dette bevirker, at størrelsen af emulsionsdråber for test- og referencelægemidlet er sammenlignelige, og at den lille forskel i partikelstørrelsen kan forklare den lavere indvirkning af fødeindtagelse på absorptionen i tarmsystemet. Den lidt mindre partikelstørrelse for Ciclosporin IDL skal ses som en fordel, hvad angår absorption i forbindelse med fødeindtagelse.

CHMP fandt, at partikelstørrelsen ikke er et relevant argument for godkendelsen af et bredere bioækvivalensinterval for ciclosporin. Selv om dette kan forklare den lavere effekt af føde i forbindelse med lægemidlet, tilføres der ikke yderligere oplysninger, der kan begrunde en godkendelse af Ciclosporin IDL som et generisk lægemiddel, der er bioækvivalent med referencelægemidlet.

### **Benefit/risk-vurdering**

Ciclosporin betegnes som et lægemiddel med et snævert terapeutisk indeks, og indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede dette i begrundelsen for revurdering.

De forelagte data viste, at konfidensintervallet på 90 % for  $C_{max}$  faldt uden for godkendelsesintervallets standard (80 – 125 %) i ikkefastende tilstand og udenfor et mere snævert (90 – 111%) godkendelsesinterval i fastende tilstand, og at den respektive værdi for AUC overstiger det mere snævre godkendelsesintervallet i ikkefastende tilstand.

CHMP konkluderede, at benefit-/risk-forholdet må anses for negativt, og at Ciclosporin IDL ikke kan anbefales til godkendelse, da bioækvivalens ikke er blevet tilfredsstillende påvist.

CHMP fastholder derfor sin udtalelse og vurderingsrapport fra den 23. april 2009, som konkluderer, at bioækvivalens med originalpræparatet ikke er blevet påvist, og at benefit-/risk-forholdet for Ciclosporin IDL må anses for negativt.

CHMP vedtog en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen i de berørte medlemsstater og suspendering af markedsføringstilladelsen i de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt på nuværende tidspunkt.

## BEGRUNDELSER FOR AFSLAG

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen omhandlede bioækvivalens for generisk Ciclosporin IDL over for originalpræparatet,

- Ciclosporin betegnes som et "critical-dose drug" med et snævert terapeutisk indeks.

Dokumentationen for bioækvivalens, som opfylder snævre (90-111 %) godkendelseskriterier for AUC i fastende tilstand, som opfylder de normale godkendelseskriterier (80-125 %) for  $C_{\max}$  i fastende tilstand, og som end ikke opfylder de normale godkendelseskriterier i ikkefastende tilstand, vurderes at være utilstrækkelig til at understøtte en konklusion vedrørende bioækvivalens,

anbefaler CHMP, at der gives afslag på markedsføringstilladelse i de berørte medlemsstater, og at markedsføringstilladelse for Ciclosporin IDL suspenderes i de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt på nuværende tidspunkt.

### **BILAG III**

## **BETINGELSER FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

Referencemedlemsstaten, Nederlandene, vil vurdere data fra en ny bioækvivalensundersøgelse, og hvis de følgende betingelser opfyldes, kan suspenderingen af markedsføringstilladelseerne ophæves.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre en ny bioækvivalensundersøgelse ved faste og ikke-faste, som påviser bioækvivalensen for Ciclosporin IDL i et snævrere godkendelsesinterval (90-111 %) for konfidensintervallet på 90 %.