

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВАТА НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Белгия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение
Белгия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Белгия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение
Германия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение
Германия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Германия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение
Италия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение
Италия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Италия		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение
Нидерландия	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	капсули, меки	перорално приложение
Нидерландия	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	капсули, меки	перорално приложение
Нидерландия	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	капсули, меки	перорално приложение
Испания		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение

<u>Държава-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>(Търговско) име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Испания		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение
Швеция		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение
Швеция		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Швеция		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение
Обединеното кралство		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	капсули	перорално приложение
Обединеното кралство		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	капсули	перорално приложение
Обединеното кралство		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ФРАНЦИЯ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	капсули	перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА CICLOSPORIN IDL

Циклоспорин е инхибитор на калциневрин и като такъв е имunosупресивно лекарство. Циклоспорин е показан при трансплантации (напр. превенция или лечение на отхвърлянето на трансплантирани плътни органи, трансплантиран костен мозък, реакция на присадката срещу приемателя) и автоимунни заболявания (напр. нефротичен синдром, ревматоиден артрит, псориазис, atopичен дерматит).

Референтният лекарствен продукт, разрешен за употреба в Германия, е: Sandimmun Optoral 25 mg капсули.

Основните резултати от досието в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба са отразени по-долу.

Променлива	На гладно Точкова оценка (%) за тест / справка (90% CI)	След хранене Точкова оценка (%) за тест / справка (90% CI)
AUC _(0-inf) (ng.h.ml)	95.1 (92.2, 97.9)	109.6 (103.2, 116.3)
C _{max} (ng/ml)	88.2 (84.1, 92.4)	122.5 (108.9, 137.8)

В рамките на процедурата по взаимно признаване (MRP) (NL/H/1402/001-003/MR) потенциален сериозен риск за здравето на хората е бил обсъждан по следните съображения: биоеквивалентността не е демонстрирана в достатъчна степен.

СНМР отправи списък с въпроси към притежателя на разрешението за употреба и към екипа, работещ по ефикасността към експертната група по фармакокинетика, за консултации по следните точки:

1) Първият въпрос, повдигнат от СНМР, е дали нормален (80-125%) или стеснен (90-111%) диапазон на приемане следва да се прилага за оценка на биоеквивалентността при условия на глад, като се има предвид, че циклоспорин трябва да се счита за „лекарство с висока степен на променливост“ с тесен терапевтичен диапазон.

ПРУ отговаря, че циклоспорин, въпреки че е лекарство с висока степен на променливост, не трябва да се разглежда като лекарство с тесен терапевтичен индекс (NTI), тъй като липсват клинични данни за такава класификация.

Класификацията на циклоспорин като NTI лекарство би могла да се основава на нежелани лекарствени реакции, свързани с неговата употреба, или на едновременната употреба на други лекарства.

Броят на нежеланите лекарствени реакции може да е свързан с огромната разлика в концентрациите в кръвта при референтното лекарство, които ще последват, ако то се приема независимо от приема на храна и липсата на указания по отношение на приема на храна. Това може да доведе до значителни колебания на кръвните концентрации, тъй като е доказано, че приемът на храна има силно отрицателно въздействие върху абсорбцията (до около 30% намаление на C_{max} и 15% намаление на AUC) на референтния продукт. Ефектът на храната върху концентрациите в кръвта, широкият диапазон на кръвните нива и произтичащите нежелани лекарствени реакции биха могли да бъдат останалите причини за определяне на референтния продукт като NTI лекарство.

Според ПРУ, дори ако циклоспорин е трябвало да се счита за NTI лекарство, за тази цел е трябвало да се използва нормалният диапазон от 80-125%.

СНМР се съгласява с позицията на експертната група EWP PK, че ако циклоспорин се счита за лекарство с тесен терапевтичен индекс, за AUC трябва да се прилага стесненият (90-111%) диапазон за приемане.

СНМР потвърждава, че не е докладвано изчисляване на терапевтичния индекс (ТИ) за циклоспорин, но не се съгласява с твърдението на ПРУ, че то се основава на профила на нежеланите лекарствени реакции.

Тъй както циклоспорин се прилага във високи дози и за дълги периоди от време при клинична подготовка за трансплантация, СНМР се позовава на това показание за приемането на циклоспорин като NTI лекарство. Тази обосновка се основава на клинични преценки както от гледна точка на ефикасността, така и на безопасността, както следва:

- По отношение на ефикасността, непостигането на терапевтичните нива може да доведе до унищожителни последици и по тази причина КХП ясно посочва, че мониторингът на кръвните нива е от съществено значение по време на терапията с циклоспорин и при преминаване към друга лекарствена формула.

- Профилът на безопасност на циклоспорин също е от решаващо значение. От съществено значение е терапевтичното проследяване на бъбречната и чернодробната функции и на кръвното налягане, тъй като нежеланите лекарствени реакции се съобщават като много често случващи се и за една популация с трансплантанти могат да бъдат клинично унищожителни.

2) Вторият въпрос, повдигнат от СНМР, е дали едни и същ диапазон за приемане (нормален или стеснен) следва да се прилага както за AUC, така и за C_{max}.

ПРУ отговаря, че изглежда не съществува убедителна причина, поради която диапазонът (80-125%) следва да бъде различен за C_{max} и AUC. Разликите при C_{max} се считат за по-малко важни, тъй като най-високото ниво се поддържа само за един кратък период от време, докато AUC представлява общата експозиция към лекарството, но е било налице усещането, че трябва да се използва конвенционалният диапазон.

СНМР счита, че тъй като циклоспорин е NTI лекарство, стесняването на диапазона на доверителния интервал (CI) до 90-111% ще сведе до минимум риска от превишена или недостатъчна експозиция. При генеричните заявления не оценяват други данни освен биоеквивалентността и следователно одобрението трябва да се основава на сигурност, че този риск е намален до максимум чрез стесняването на CI. Този тесен диапазон трябва да се прилага както за AUC, така и за C_{max}, тъй като стойностите извън диапазона за всеки от двата параметъра могат да доведат до нежелани последици за ефективността и/или безопасността.

В представеното изпитване за биоеквивалентност „на гладно“ 90% доверителен интервал за C_{max} не отговаря на по-строгите критерии за приемане на 90-111%.

3) Третият въпрос, повдигнат от СНМР, е дали един и същ набор от изисквания следва да се прилагат за оценка на биоеквивалентността при условия на хранене с високо съдържание на мазнини.

Според ПРУ един и същ набор от изисквания обикновено следва да се прилага в случаите на проучвания при условията на хранене с високо съдържание на мазнини. За Cyclosporin IDL се твърди, че тъй като наблюдаваните разлики между изпитваните и референтните продукти при условия след хранене не се дължат на изпитвания продукт, а на много изразения ефект на храната върху кръвните нива на референтния продукт, не е възниквало опасение по отношение на безопасността и горната 90% граница за сигурност за сравняване на C_{max} (137%) е допустима (вж. 4 по-долу).

Експертната група EWP PK съобщава, че тъй като циклоспорин може да се дава със или без храна, изискванията по отношение на биоеквивалентността трябва да бъдат еднакви и в двете състояния – на гладно и след хранене. СНМР стига до заключението, че наблюдаваните данни за биоеквивалентността са недостатъчни за установяване на ефикасността и безопасността. По-конкретно, горната граница на доверителността за сравняването на C_{max} е дори извън стандартния диапазон за приемане.

4) Четвъртият въпрос, повдигнат от СНМР, е относно въздействието на храната върху циклоспорин.

КХП на Sandimmun Optoral позволява прилагане независимо от храната, което показва, че известното въздействие на храната върху циклоспорин (приблизително 26% намаление на C_{max} и 15% намаление на AUC) не се счита за клинично значимо. Като се вземе това предвид, въпросът е дали намаленото въздействие на храната върху фармакокинетиката на генеричния циклоспорин може да се счита за приемливо за „заявление за генеричен продукт“, дори и в случай, когато това води до неизпълнение на предварително определени критерии за приемане (например 80-125 %) с цел стигане до заключение за биоеквивалентността при условия след хранене (в този случай с 90% CI за C_{max} при 1.09-1.37).

ПРУ отговаря, че намаленото въздействие на храната върху фармакокинетиката на генеричния циклоспорин в сравнение с иновативната лекарствена формула може да се разглежда като предимство в сравнение с референтния продукт и като убедителен аргумент за приемането на първия. Освен това в Ръководството за пациента с трансплантация (Гръдна и сърдечна хирургия и Програма за трансплантация на панкреас – Университет на Южна Калифорния) се препоръчва да се взема циклоспорин преди хранене с цел по-добро усвояване от стомаха. В рутинната клинична практика се извършва мониторинг на терапевтичния лекарствен продукт с цел да контролира и наблюдава безопасността.

Експертната група по фармакокинетика към работната група по ефикасността (EWP PK), с която се консултира СНМР, приема, че в клиничната практика циклоспорин често се препоръчва да бъде приеман по един стандартизиран начин по отношение на храната. Поради това те препоръчват, че един генеричен продукт на циклоспорин трябва да бъде биоеквивалентен с оригиналния продукт както на гладно, така и в състоянието след хранене.

СНМР приема, че въздействието на храната, наблюдавано при Cyclosporin IDL, е по-слабо от въздействието ѝ върху иновативния продукт, и че това може да представлява предимство за един продукт, който може да се прилага със или без храна. При липсата на други данни обаче не е възможно да се потвърди, че при условия след хранене изпитваният продукт е биоеквивалентен и следователно ще има същите ефикасност и профил на безопасност като на иновативния продукт.

Процедурата включва устно обяснение, при което ПРУ представя вижданията си, че:

- все още липсва базирана на клинични доказателства класификация за циклоспорин като NTI лекарство, която е трудна за изчисляване и се основава само на нежеланите лекарствени реакции, за които вече е дадено обяснение,

- 90% CI се отнася до въздействията върху популацията, докато в клиничната практика значителната вариабилност между индивидите е от решаващо значение за променливите нива на циклоспорин в кръвта и това е причината, поради която те се контролират чрез чести измервания на концентрациите в плазмата дори при водещата търговската марка, и тези определяния, които се извършват рутинно, позволяват да се коригират незабавно отклоненията от 10% или 20%.

Появяват се наистина данни, които показват, че подходящият терапевтичен мониторинг може радикално да намали честотата на остро отхвърляне при *de novo* рецепиенти и да подобри хроничното отхвърляне и вторичните ефекти при поддържащата терапия на пациенти с трансплантанти, доколкото при циклоспорин интер- и интра-вариабилността при пациентите е действително по-проблематична, отколкото терапевтичният индекс.

След устното обяснение СНМР установява, че представените данни и доказателства не са достатъчни, за да потвърдят биоеквивалентността между тествания и оригиналния продукт.

СНМР поддържа заключението си, че биоеквивалентността на Ciclosporin IDL към оригиналния продукт не е доказана в достатъчна степен както в условия след хранене, така и на гладно.

ПРЕРАЗГЛЕЖДАНЕ НА СТАНОВИЩЕТО НА СНМР, ПРИЕТО НА 23 АПРИЛ 2009 Г.

Обобщение на основанията за преразглеждане

ПРУ решава да обжалва и инициира преразглеждане на становището на СНМР по следните съображения:

Според ПРУ, от данните, получени от проучванията за биоеквивалентност, изпитваният продукт циклоспорин е в диапазона 90%-111% за AUC и по-малко от 111% от референтния продукт за C_{max} в проучването при условия на гладно, което отразява фармакокинетичните параметри без никакво взаимодействие. Другото проучване в условия след хранене показва, че Ciclosporin IDL се засяга по-слабо от храната в сравнение с референтния продукт Neoral на Novartis. ПРУ заявява, че този въпрос трябва да бъде разгледан от регулаторните органи и трябва да бъде взет предвид при оценката на лекарствената формула IDL на изпитвания продукт, тъй като това може да изиграе определяща роля за безопасността, знаейки, че ефикасността се запазва при всички случаи, както е показано от резултатите за AUC.

ПРУ разделя своята аргументация на 2 части: биоеквивалентност и безопасна замяна, и фармацевтични свойства на Sandimmune Optoral и Ciclosporin IDL микроемулсии

Биоеквивалентност и безопасна замяна

ПРУ цитира публикация от *Националната бъбречна фондация* от 1999, извеждаща опасения за нееквивалентност на имunosупресорите при трансплантация на органи. и въвежда термина „лекарство с критична доза“. Авторите считат, че и циклоспорин и такролимус са лекарства с критична доза.

ПРУ отбелязва, че в КХП на Sandimmune и Neoral се казва, че тези два продукта не са биоеквивалентни, но замяната на тези продукти се допуска при подходящ терапевтичен лекарствен мониторинг (TDM), което показва, че това е добре установена обща практика на ръководено от концентрацията в кръвта дозиране на циклоспорин.

СНМР счита, че подобна аргументация (като се използва TDM) не трябва да се използва за оправдание на неуспеха да се докаже биоеквивалентността на който и да е генеричен продукт. Трябва да бъде възможно взаимозаменяемостта използване на генеричния продукт с оригинала, без да се предприемат допълнителни измервания. Въпросът тук явно не е проблем на взаимозаменяемостта между Sandimmune и неговата оптимизирана формула Neoral, а липсата на доказателство за биоеквивалентност, тъй като това е генерична процедура.

Биоеквивалентност при условия на гладно

В случая на Ciclosporin IDL, ПРУ твърди че биоеквивалентността е доказана в състояние на гладно при CI (80-125%). Горната 90% граница на доверителния интервал за C_{max}, която трябва да се отчита заради съображения за безопасност, е под приетата граница (111%) за NTI продукти. ПРУ твърди, че тези резултати показват еквивалентност на ефикасността без проблеми за безопасността при условия на гладно.

СНМР не се съгласява относно липсата на забележки за безопасността при условия на гладно и не подкрепя използването на асиметрични CI. СНМР стига до заключението, че биоеквивалентността не е доказана при условия на гладно. Освен това ПРУ не предоставя никакви данни, които да показват, че стойностите на C_{max} извън критериите за биоеквивалентност не променят характеристиките ефикасност/безопасност на продукта в сравнение с референтния продукт.

Биоеквивалентност при условия след хранене

ПРУ също така заявява, че биоеквивалентността при условия след хранене не е демонстрирана, тъй като РК на лекарствената формула Ciclosporin IDL е значително по-малко засегната от храната в сравнение с референтния продукт.

СНМР по принцип се съгласява, че намалената чувствителност на абсорбцията на циклоспорин към приема на храна може да се разглежда като предимство, но един генеричен продукт трябва да е биоеквивалентен и да е възможно да бъде използван като взаимозаменяем с оригиналния продукт на базата на биоеквивалентността, а това не е доказано.

СНМР разглежда също и данните, представени от ПРУ за РК симулации на концентрациите на циклоспорин както за референтния, така и за изпитвания продукт при многократно приложение в състояния след хранене и на гладно. Данните показват, че вариабилността на всяка лекарствена формула между състоянията след хранене и на гладно е много по-ниска за изпитваното лекарство, отколкото за референтното лекарство, въпреки че площта под кривата не е много по-различна.

ПРУ заявява, че в конкретния случай на циклоспорин и поради вариабилността между пациентите, мониторингът на кръвните концентрации е най-важният критерий за предотвратяването на всякакъв проблем на общественото здраве.

СНМР отбелязва, че ПРУ подчертава необходимостта от рутинни TDM и от опитни лекари, които да предписват циклоспорин, но тези аргументи не могат да неутрализират всяка неуспешна биоеквивалентност за всяко едно съединение, което се предлага като генерично на референтния продукт.

Фармацевтични характеристики на Sandimmune Optoral и Ciclosporin IDL микроемулсии

ПРУ обобщава предишни проучвания, според които размерът на капките на емулсията и едновременното приемане на храна имат въздействие върху абсорбцията на циклоспорин от тънките черва при перорално приложение, което може да окаже влияние върху фармакокинетичните параметри на лекарството. ПРУ сравнява Neoral с 3 партиди на Ciclosporin IDL. В резултат на това размерът на капките на емулсията на изпитвания и референтния продукт са сравними и малката разлика в размера на частиците може да обясни по-слабото въздействие на храната върху чревната абсорбция. Малко по-малкият размер на частиците на Ciclosporin IDL трябва да се разглежда като предимство за абсорбцията по отношение на приема на храна.

СНМР счита, че размерът на частиците не е уместен аргумент за приемането на по-широк диапазон за биоеквивалентност за циклоспорин. Въпреки че това може да бъде обяснението за намаления ефект на храната върху продукта, то не добавя допълнителна информация по отношение на Ciclosporin IDL за евентуално одобрение като генеричен биоеквивалент на референтен продукт.

Оценка на съотношението полза/риск

Циклоспорин се счита за NTI лекарство и ПРУ приема това в мотивите за преразглеждане. Предоставените данни показват, че 90% CI за C_{max} попада извън стандартния (80-125%) диапазона на приемане след хранене както и извън стеснения диапазон (90-111%) на гладно, а съответната стойност за AUC надвишава стеснения диапазон за приемане при хранене.

СНМР стига до заключението, че биоеквивалентността не е доказана по удовлетворителен начин, съотношението полза/риск се счита за отрицателно и Ciclosporin IDL не може да се препоръча за одобрение.

Така СНМР запазва своето становище и доклада за оценка от 23 април 2009, според който биоеквивалентността на оригинала не е доказана и съотношението полза/риск на Ciclosporin IDL се счита за отрицателно.

СНМР приема окончателно отрицателно становище, препоръчващо отказ на Разрешението за употреба в засегнатите държави членки и прекратяване на Разрешението за употреба, където продуктът е вече разрешен.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

Като взе предвид, че

- Обхватът на отнасянето е за биоеквивалентност (BE) на генеричния Ciclosporin IDL към оригиналния продукт.

Циклоспорин се счита за „лекарство с критична доза“ с тесен терапевтичен индекс. Доказателството за биоеквивалентност, което отговаря на тесни (90-111%) критерии за приемане за AUC при условия на гладно, отговаря на стандартните (80-125%) критерии за приемане за C_{max} при състояние на гладно, но не отговаря дори на стандартните критерии за състояние след хранене, се счита за недостатъчно, за да подкрепи заключение за биоеквивалентност.

СНМР препоръчва отказ за издаване на разрешения за употреба в засегнатите държави членки и прекратяване на Разрешенията за употреба на IDL, където продуктът е вече разрешен.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**УСЛОВИЯ ЗА ОТМЯНА НА ВРЕМЕННОТО ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА
ЗА УПОТРЕБА**

Референтната държава-членка Нидерландия ще направи оценка на данните от новото проучване за биоеквивалентност и ако следните условия са изпълнени, временното прекратяване на разрешенията за употреба може да бъде отменено.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да извърши ново проучване за биоеквивалентност при условия на пост и нормално хранене, показващо биоеквивалентността на Ciclosporin IDL при стеснен интервал на приемане (90% - 111%) за 90% доверителен интервал.