

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHŮ LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVCÍCH, ZPŮSOBU PODÁNÍ, ŽADATELŮ / DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název přípravku</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Belgie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Belgie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Belgie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání
Německo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Německo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Německo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání
Itálie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Itálie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Itálie		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání
Nizozemsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	měkká tobolka	perorální podání
Nizozemsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	měkká tobolka	perorální podání
Nizozemsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	měkká tobolka	perorální podání
Španělsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Španělsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Španělsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název přípravku</u>	<u>Obsah léčivých látek</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání
Spojené království		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	tobolka	perorální podání
Spojené království		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	tobolka	perorální podání
Spojené království		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	tobolka	perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ŽÁDOSTI

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU CICLOSPORIN IDL

Cyklosporin je kalcineurinový inhibitor a jako takový je imunosupresivním lékem. Cyklosporin je indikován u pacientů po transplantaci (například jako prevence nebo léčba rejekce transplantovaného orgánu, transplantace kostní dřeně, reakce štěpu proti hostiteli) a u pacientů s autoimunitním onemocněním (například nefrotický syndrom, revmatoidní artritida, psoriáza, atopická dermatitida). Referenčním léčivým přípravkem registrovaným v Německu je: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Níže jsou uvedeny nejdůležitější výsledky z dokumentace na podporu žádosti o registraci.

Parametr	Nalačno Odhad (%) pro zkoumaný / referenční přípravek (90% CI)	Po jídle Odhad (%) pro zkoumaný / referenční přípravek (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)

V rámci postupu vzájemného uznávání (NL/H/1402/001-003/MR) byly vzneseny obavy z možného závažného rizika přípravku pro veřejné zdraví na základě těchto důvodů: bioekvivalence nebyla dostatečně prokázána.

Výbor CHMP zaslal držiteli rozhodnutí o registraci a expertní pracovní skupině pro farmakokinetiku (EWP PK) seznam otázek ke konzultaci těchto bodů:

1) První otázka vznesená výborem CHMP byla, zda má být běžné (80–125 %) nebo zúžené (90–111 %) přijatelné rozmezí použito k hodnocení bioekvivalence v podmínkách podávání přípravku nalačno, vzhledem k tomu, že cyklosporin je považován za „vysoce variabilní lék“ s úzkým terapeutickým rozmezím.

Držitel rozhodnutí o registraci odpověděl, že přestože je cyklosporin vysoce variabilním lékem, není považován za lék s úzkým terapeutickým indexem (NTI), protože pro tuto klasifikaci nejsou dostatečné klinické důkazy.

Hodnocení cyklosporinu jako léku s NTI mohlo být založeno na nežádoucích účincích spojených s jeho užíváním nebo na souběžném podávání jiných léků.

Množství nežádoucích účinků může být spojováno s výraznými změnami koncentrací referenčního přípravku v krvi, které následují, je-li přípravek užíván bez ohledu na příjem potravy a při nedostatečném poučení ohledně příjmu potravy. To může vést k závažným výkyvům v koncentraci referenčního přípravku v krvi, neboť bylo prokázáno, že příjem potravy má na vstřebávání (pokles C_{max} až kolem 30 % a pokles AUC o 15 %) referenčního přípravku velmi negativní vliv. Vliv potravy na koncentrace v krvi, velké rozdíly v krevních hladinách a výsledné nežádoucí účinky mohou být dalšími důvody pro to, aby byl referenční přípravek označen jako lék s NTI.

Podle názoru držitele rozhodnutí o registraci je třeba použít běžné přijatelné rozmezí (80–125 %), i kdyby byl cyklosporin považován za lék s NTI.

Výbor CHMP souhlasil s postojem expertní skupiny EWP PK, že pokud je cyklosporin považován za lék s úzkým terapeutickým indexem, je třeba pro AUC použít úzké (90–111%) přijatelné rozmezí. Výbor CHMP uznal, že výpočet terapeutického indexu (TI) nebyl pro cyklosporin nahlášen, ale nesouhlasil se stanoviskem držitele rozhodnutí o registraci, že je založen na profilu nežádoucích účinků.

Jelikož je cyklosporin v klinické přípravě před transplantací podáván ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu, odvolává se výbor CHMP na tuto indikaci jako na odůvodnění označení cyklosporinu jako léku s NTI. Odůvodnění je založeno na klinických hodnoceních jak z hlediska účinnosti, tak z hlediska bezpečnosti tímto způsobem:

- pokud jde o účinnost, může nedosažení terapeutických hladin vést k ničivým následkům, a proto souhrn údajů o přípravku jasně stanoví, že je v průběhu léčby cyklosporinem a při převedení na jinou lékovou formu nezbytné sledovat krevní hladiny.
- bezpečnostní profil cyklosporinu je rovněž kritický. Terapeutické monitorování renálních funkcí, jaterních funkcí a krevního tlaku je nezbytné, jelikož nežádoucí účinky jsou hlášeny jako velmi časté a pacientů po transplantaci mohou být klinicky zničující.

2) Druhou otázkou vznesenou výborem CHMP bylo, zda má být stejné přijatelné rozmezí (buď běžné nebo zúžené) použito jak pro AUC, tak i C_{max}.

Držitel rozhodnutí o registraci odpověděl, že pravděpodobně neexistuje přesvědčivý důvod, proč by rozmezí (80–125 %) mělo být pro C_{max} a AUC rozdílné. Rozdíly v C_{max} byly považovány za méně důležité, protože nejvyšší hladina je udržována pouze po krátkou dobu, zatímco AUC představuje celkovou expozici léčivému přípravku, nicméně bylo zvaženo, že by mělo být použito konvenční rozmezí.

Výbor CHMP se domnívá, že, jelikož je cyklosporin lékem s NTI, snížilo by zúžení rozmezí intervalu spolehlivosti (CI) na 90–111 % riziko nadměrné nebo nedostatečné expozice. U žádosti pro generické přípravky nejsou kromě bioekvivalence hodnoceny žádné jiné údaje, a schválení žádosti by tudíž mělo být založeno na přesvědčení, že toto riziko je zúžením intervalu spolehlivosti (CI) maximálně sníženo. Toto úzké rozmezí by mělo být použito jak pro AUC tak pro C_{max}, jelikož hodnoty mimo rozmezí mohou u obou parametrů vést k nechtěným důsledkům v účinnosti a/nebo bezpečnosti.

V předložené bioekvivalenční studii „nalačno“ nespĺňuje 90% interval spolehlivosti pro parametr C_{max} přísnější rozmezí kritérií přijatelnosti (90–111 %).

3) Třetí otázkou vznesenou výborem CHMP bylo, zda by stejný soubor požadavků měl být použit k hodnocení bioekvivalence po přijetí potravy s vysokým obsahem tuků.

Podle názoru držitele rozhodnutí o registraci by měl být v případě studií, při kterých je podávána potrava s vysokým obsahem tuků, použit stejný soubor požadavků. U přípravku ciclosporin IDL bylo namítáno, že protože rozdíly pozorované mezi zkoumaným a referenčním přípravkem v podmínkách podávání po jídle nebyly způsobeny zkoumaným přípravkem, ale velmi silným účinkem potravy na krevní hladiny referenčního přípravku, nevyvstaly žádné obavy týkající se bezpečnosti a horní 90% hranice spolehlivosti pro srovnání s C_{max} (137 %) byla přijatelná (viz bod 4 níže).

Expertní skupina EWP PK uvedla, že vzhledem k tomu, že cyklosporin může být podáván jak s potravou, tak bez potravy, měly by být požadavky na bioekvivalenci stejné ve stavu nalačno i po přijetí potravy.

Výbor CHMP došel k závěru, že získané údaje o bioekvivalenci nebyly dostatečné pro stanovení účinnosti a bezpečnosti. Především horní hranice spolehlivosti pro srovnání C_{max} byla dokonce mimo standardní přijatelné rozmezí.

4) Čtvrtá otázka vznesená výborem CHMP se týkala vlivu potravy na cyklosporin.

Souhrn údajů o přípravku Sandimmun Optoral umožňuje jeho podávání bez ohledu na potravu, což ukazuje, že známý vliv potravy na cyklosporin (přibližně 26% snížení C_{max} a 15% snížení AUC) není považován za klinicky relevantní. Vezmeme-li to v úvahu, otázka zněla, zda má být snížený vliv potravy na farmakokinetiku generického cyklosporinu považován za přijatelný pro „žádost pro generický přípravek“ i v případě, že důsledkem je, že není v souladu s předem stanovenými kritérii přijatelnosti (např. 80–125 %) pro posuzování bioekvivalence po příjmu potravy (v tomto případě s 90% intervalem spolehlivosti pro C_{max} 1,09–1,37).

Držitel rozhodnutí o registraci odpověděl, že snížený vliv potravy na farmakokinetiku generického cyklosporinu, v porovnání s inovovaným přípravkem, může být považován za výhodný oproti

referenčnímu přípravku a za přesvědčivý argument pro schválení generika. Navíc se v pokynech pro pacienty po transplantaci (Transplant Patient Guide, Univerzita Jižní Kalifornie – Hrudní kardiochirurgie a program transplantace slinivky) doporučuje užívat cyklosporin před jídlem z důvodu jeho lepšího vstřebávání v žaludku. V běžné klinické praxi je terapeutické monitorování léku prováděno za účelem kontroly a sledování bezpečnosti léku.

Expertní skupina EWP PK, se kterou výbor CHMP věc konzultoval, uvedla, že v klinické praxi se často doporučuje užívat cyklosporin ve vztahu k potravě standardním způsobem. Bylo proto doporučeno, aby generický cyklosporin byl bioekvivalentní s referenčním přípravkem, jak při užívání nalačno, tak při užívání po jídle.

Výbor CHMP uznal, že vliv potravy pozorovaný u přípravku Ciclosporin IDL je nižší než vliv na inovovaný přípravek a že to může pro přípravek, který může být podáván s potravou nebo bez ní, znamenat výhodu. Pro nedostatek dalších klinických údajů a bioekvivalenčních studií však není možné potvrdit, že zkoumaný přípravek je po podání potravy bioekvivalentní a že tudíž bude mít stejný profil bezpečnosti a účinnosti jako inovovaný přípravek.

Postup zahrnoval ústní vysvětlení, při kterém držitel rozhodnutí o registraci přednesl své názory: – klinická klasifikace cyklosporinu jako léku s NTI založená na důkazech je stále nedostatečná, lze ji obtížně vypočítat a je založená pouze na nežádoucích účincích, k nimž již bylo podáno vysvětlení, – 90% interval spolehlivosti (CI) vychází z účinků na populaci, zatímco v klinické praxi je značná intraindividuální variabilita pro nestálé krevní hladiny cyklosporinu kritická, a to je důvodem, proč je monitorován pomocí plazmatické koncentrace, shodně s nejpoužívanějším přípravkem na trhu, a tato stanovení, která jsou rutinně prováděna, umožní okamžitou opravu odchylky o 10 % nebo 20 %. Nové údaje napovídají, že vhodné terapeutické monitorování může u nových příjemců výrazně snížit výskyt akutní rejekce transplantátu a zlepšit chronickou rejekci a sekundární účinky v udržovací léčbě pacientů po transplantaci, pokud jde o cyklosporin, je interindividuální a intraindividuální proměnlivost u pacientů ve skutečnosti problematičtější než terapeutický index.

Výbor CHMP došel po ústním vysvětlení k závěru, že předložené údaje a odůvodnění nejsou k potvrzení bioekvivalence mezi zkoumaným a referenčním přípravkem dostačující.

Výbor CHMP trval na svém závěru, že bioekvivalence přípravku Ciclosporin IDL nebyla ve vztahu k referenčnímu přípravku dostatečně prokázána ani v podmínkách po podání potravy, ani nalačno.

PŘEZKOUMÁNÍ STANOVISKA VÝBORU CHMP PŘIJATÉHO DNE 23. DUBNA 2009

Shrnutí důvodů pro přezkoumání

Držitel rozhodnutí o registraci se rozhodl odvolat, čímž inicioval přezkoumání stanoviska výboru CHMP z následujících důvodů:

Držitel rozhodnutí o registraci zastává názor, že z údajů získaných ve studiích bioekvivalence vyplývá, že testovaný přípravek obsahující cyklosporin spadá ve studii zkoumající jeho podávání nalačno do rozmezí 90 %–111 % pro AUC a méně než 111 % pro C_{max} , což odráží farmakokinetické parametry bez jakékoli interakce. Další studie, ve které byl přípravek podáván po příjmu potravy, prokázala, že přípravek Ciclosporin IDL byl potravou ovlivněn v menší míře než referenční přípravek Novartis Neoral. Držitel rozhodnutí uvedl, že tato otázka musí být projednána regulačními orgány a měla by být zohledněna při hodnocení složení testovaného přípravku IDL, neboť by mohla sehrát rozhodující roli v oblasti bezpečnosti, neboť je známo, že účinnost byla v každém případě zachována, jak ostatně vyplývá z výsledků AUC.

Držitel rozhodnutí o registraci rozdělil svoji argumentaci do 2 částí: bioekvivalence a bezpečný přechod mezi přípravky a farmaceutické vlastnosti přípravku Sandimmune Optoral a přípravku Ciclosporin IDL mikroemulze.

Bioekvivalence a bezpečný přechod mezi přípravky

Držitel rozhodnutí o registraci citoval publikaci vydanou *The National Kidney Foundation* v roce 1999, která otevírá otázku možné neekvivalence imunosupresiv u transplantovaných orgánů a zavádí pojem „lék s kritickým dávkováním“. Autoři považovali jak cyklosporin, tak takrolimus za léky s kritickým dávkováním.

Držitel rozhodnutí o registraci poznamenal, že v souhrnech údajů o přípravku pro přípravky Sandimmune a Neoral se uvádí, že tyto dva léčivé přípravky nejsou bioekvivalentní, avšak přechod mezi nimi je povolen za předpokladu odpovídajícího terapeutického monitorování léku (*therapeutic drug monitoring*, TDM), z čehož vyplývá, že se jedná o zavedený postup při dávkování cyklosporinu na základě koncentrací v krvi.

Výbor CHMP se domníval, že podobná argumentace (založená na TDM) nesmí být v žádné případě použita k ospravedlnění neexistující bioekvivalence jakéhokoli generického léčivého přípravku. Generický léčivý přípravek by měl být co do použití zaměnitelný s původním přípravkem, aniž by bylo nutné přijímat jakákoli zvláštní opatření. Je zřejmé, že se zde nejedná o problém zaměnitelnosti mezi přípravkem Sandimmune a jeho optimizovaným složením v podobě přípravku Neoral, ale o nedostatečné prokázání bioekvivalence, neboť v tomto případě jde o postup zahrnující generický léčivý přípravek.

Bioekvivalence při podání přípravku nalačno

Pokud jde o přípravek Ciclosporin IDL, držitel rozhodnutí o registraci argumentoval, že bioekvivalence při užívání nalačno byla prokázána v intervalu spolehlivosti (80–125 %). Horní mez 90% intervalu spolehlivosti pro C_{max} , která by se měla zohlednit v otázkách bezpečnosti, je pod přípustnou hranicí (111 %) pro léčivé přípravky s NTI. Držitel rozhodnutí o registraci tvrdil, že tyto výsledky prokázaly rovnocennost účinnosti při podávání nalačno, a to bez problémů v oblasti bezpečnosti.

Výbor CHMP nesouhlasil s tím, že neexistují žádné pochybnosti v oblasti bezpečnosti při podávání přípravku nalačno, a neschválil použití asymetrických intervalů spolehlivosti. Výbor CHMP dospěl k závěru, že v podmínkách podávání přípravku nalačno nebyla bioekvivalence prokázána. Držitel rozhodnutí o registraci navíc nepředložil žádné údaje, které by prokazovaly, že hodnoty C_{max} spadající mimo kritéria bioekvivalence nemění poměr účinnosti a bezpečnosti přípravku v porovnání s referenčním léčivým přípravkem.

Bioekvivalence při podání přípravku po jídle

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž uvedl, že bioekvivalence v případě podání přípravku po jídle nebyla prokázána z toho důvodu, že farmakokinetický profil přípravku Ciclosporin IDL je podáním jídla ovlivněn ve výrazně menší míře než referenční léčivý přípravek.

Výbor CHMP v zásadě souhlasil s tím, že snížená citlivost vstřebávání cyklosporinu na příjem potravy by mohla být považována za výhodu. Avšak generický léčivý přípravek by měl být bioekvivalentní a co do použití zaměnitelný s původním léčivým přípravkem na základě jeho bioekvivalence a to prokázáno nebylo.

Výbor CHMP vzal v potaz rovněž údaje, které držitel rozhodnutí o registraci předložil k farmakokinetické simulaci koncentrací cyklosporinu při opakovaném dávkování při podání nalačno a po jídle, a to jak pro referenční, tak pro testovaný léčivý přípravek. Údaje prokázaly, že s každým složením přípravku je variabilita mezi podáváním nalačno a po jídle mnohem nižší pro testovaný léčivý přípravek než pro referenční léčivý přípravek, ačkoliv plocha pod křivkou se příliš neliší.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že specificky v případě cyklosporinu a z důvodu variability mezi jednotlivými subjekty studie je sledování koncentrací v krvi nejdůležitějším kritériem při prevenci jakýchkoli problémů v oblasti veřejného zdraví.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že držitel rozhodnutí o registraci zdůraznil potřebu pravidelného terapeutického monitorování léku a nutnost, aby cyklosporin předepisovali zkušení lékaři, avšak tyto argumenty nemohly převážit nedostatečnou bioekvivalenci kterékoli složky navrhované jako generikum referenčního léčivého přípravku.

Farmaceutické vlastnosti přípravku Sandimmune Optoral a Ciclosporin IDL mikroemulze

Držitel rozhodnutí o registraci shrnul výsledky předchozích studií s cílem prokázat, že velikost kapek emulze a souběžně požití jídlo mají při perorálním podání účinek na vstřebávání cyklosporinu v tenkém střevě, což může ovlivnit farmakokinetické parametry přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci porovnával přípravek Neoral a tři dávky přípravku Ciclosporin IDL. Výsledky ukázaly, že velikost kapek emulze testovaného a referenčního přípravku je srovnatelná a malý rozdíl ve velikosti částic by mohl objasnit nižší dopad přítomnosti jídla na vstřebávání přípravku ve střevě. Mírně menší velikost částic přípravku Ciclosporin IDL by měla být vnímána jako výhoda při vstřebávání s ohledem na příjem potravy.

Výbor CHMP se domníval, že velikost částic není relevantním argumentem pro přijetí širšího rozpětí bioekvivalence pro cyklosporin. Ačkoliv může tato skutečnost objasňovat snížený vliv jídla na účinnost přípravku, nepřináší žádné dodatečné informace ve věci případného schválení přípravku Ciclosporin IDL jako generika bioekvivalentního k referenčnímu přípravku.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Cyklosporin je považován za lék s NTI a držitel rozhodnutí o registraci uznal tuto skutečnost ve zdůvodnění k přezkoumání stanoviska výboru.

Předložené údaje ukázaly, že 90% interval spolehlivosti pro C_{max} spadal mimo toto přijatelné rozmezí a že příslušná hodnota pro AUC překračuje přijatelné rozmezí v případě podávání přípravku po jídle. Výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k tomu, že bioekvivalence nebyla uspokojivým způsobem prokázána, poměr přínosu/rizika se považuje za nepříznivý, a přípravek Ciclosporin IDL nemůže být doporučen k registraci.

Výbor CHMP tedy potvrdil své stanovisko a hodnotící zprávu ze dne 23. dubna 2009, že bioekvivalence k původnímu přípravku nebyla prokázána a že poměr přínosu/rizika přípravku Ciclosporin IDL je považován za nepříznivý.

Výbor CHMP přijal konečné negativní stanovisko, ve kterém doporučuje zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci přípravku v dotčených členských státech a pozastavení rozhodnutí o jeho registraci ve státech, ve kterých je v současné době registrován.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ŽÁDOSTI

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení žádosti k posouzení bylo porovnání bioekvivalence (BE) generického přípravku Ciclosporin IDL s referenčním přípravkem,

- cyklosporin je považován za „lék s kritickým dávkováním“ a s úzkým terapeutickým indexem. Důkaz bioekvivalence, která splňuje zúžená (90–111 %) kritéria přijatelnosti pro AUC v podmínkách podávání přípravku nalačno, splňuje standardní (80–125 %) kritéria přijatelnosti pro C_{max} ve stavu nalačno a nesplňuje stejná standardní kritéria přijatelnosti při podávání po jídle, není považován za adekvátní pro podporu závěru o bioekvivalenci;

výbor CHMP doporučil zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci v dotčených členských státech a pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku Ciclosporin IDL ve státech, ve kterých je v současné době registrován.

PŘÍLOHA III

PODMÍNKY PRO ODVOLÁNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Referenční členský stát, Nizozemsko, vyhodnotí údaje z nové bioekvivalenční studie a, pokud budou splněny následující podmínky, může být pozastavení rozhodnutí o registraci odvoláno.

Držitel rozhodnutí o registraci provede novou bioekvivalenční studii v podmínkách nalačno a po podání potravy, která prokáže bioekvivalenci přípravku Ciclosporin IDL v úzkém přijatelném rozmezí (90–111 %) pro 90% interval spolehlivosti.