

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>(EU/ETA)</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta
Saksa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta
Saksa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Saksa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta
Alankomaat	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapseli, pehmeä	suun kautta
Alankomaat	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapseli, pehmeä	suun kautta
Alankomaat	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapseli, pehmeä	suun kautta
Espanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta
Espanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Espanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta
Ruotsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>(EU/ETA)</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Ruotsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapseli	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapseli	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapseli	suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET EPÄÄMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ CICLOSPORIN IDL

Siklosporiini on kalsineuriinin estäjä, ja sellaisena se on immuunivastetta heikentävä lääke. Siklosporiinia käytetään elinsiirtojen yhteydessä (esimerkiksi siirännäiseen kohdistuvan hylkimisreaktion ehkäisyyn tai hoitoon tai luuydinsiirrossa ja käänteishyljintätaudissa) ja autoimmuunisairauksien (esimerkiksi nefroottisen oireyhtymän, nivelreuman, psoriaasin ja atooppisen ihottuman) yhteydessä. Saksassa hyväksytty vertailulääkevalmiste on Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tärkeimmät tulokset myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta aineistosta.

Muuttuja	Paasto Piste-estimaatti (%), testi/ alkuperäinen (CI 90 %)	Ilman paastoa Piste-estimaatti (%), testi/alkuperäinen (CI 90 %)
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)

Keskinäisessä tunnustamismenettelyssä (NL/H/1402/001-003/MR) nostettiin esiin mahdollinen vakava riski kansanterveydelle sillä perusteella, että biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu riittävästi.

Lääkevalmistekomitea kuuli myyntiluvan haltijaa ja tehokkuustyöryhmän farmakokinetiikan asiantuntijaryhmää kysymysluettelon perusteella seuraavista kysymyksistä:

1) Ensimmäinen lääkevalmistekomitean esiin nostama kysymys oli, noudatetaanko biologisen samanarvoisuuden arvioinnissa paasto-olosuhteissa normaalia (80–125 %) vai kavennettua (90–111 %) hyväksymisaluetta, kun huomioon otetaan, että siklosporiinia tulee käsitellä lääkkeenä, jonka pitoisuuden vaihtelu on suuri ja jonka terapeuttinen alue on kapea.

Myyntiluvan haltija vastasi, että vaikka siklosporiini on pitoisuudeltaan erittäin vaihteleva lääke, sitä ei pidä luokitella kapean terapeuttisen indeksin (NTI) lääkkeeksi, koska kliinisiä todisteita tällaista luokittelua varten ei ole.

Siklosporiini olisi voitu luokitella NTI-lääkkeeksi niiden haittavaikutusten perusteella, jotka liittyvät sen käyttöön tai sen samanaikaiseen käyttöön muiden lääkkeiden kanssa.

Haittavaikutusten määrä saattaa liittyä huomattavaan vaihteluun, jota ilmenee alkuperäislääkkeen pitoisuudessa veressä ja joka seuraa, jos lääke otetaan ottamatta huomioon ravinnon saantia ja ravinnon saantia koskevan ohjeistuksen puutteellisuutta. Tästä voi seurata suurta heittelyä veren lääkepitoisuudessa, koska ravinnon saannilla on osoitettu olevan hyvin negatiivinen vaikutus alkuperäislääkkeen imeytymiseen (jopa noin 30 prosentin alenema C_{max}-arvossa ja 15 prosentin alenema AUC-arvossa). Ravinnon vaikutus veren lääkepitoisuuteen, veren lääkepitoisuuksien suuri vaihtelu ja tästä seuraavat haittavaikutukset voivat olla muita syitä alkuperäislääkkeen luokittelemiselle NTI-lääkkeeksi.

Myyntiluvan haltija katsoi, että normaalia 80–125 prosentin hyväksymisaluetta tulee käyttää, vaikka siklosporiini luokiteltaisiin NTI-lääkkeeksi.

Lääkevalmistekomitea oli tehokkuustyöryhmän farmakokinetiikan asiantuntijaryhmän kanssa samaa mieltä siitä, että jos siklosporiinin katsotaan olevan kapean terapeuttisen indeksin lääke, AUC-arvossa tulee soveltaa kavennettua (90–111 %) hyväksymisaluetta.

Lääkevalmistekomitea myönsi, että siklosporiinista ei ole ilmoitettu terapeuttisen indeksin (TI) laskelmaa, mutta oli eri mieltä myyntiluvan haltijan lausunnosta, että se perustuu haittavaikutusten profiiliin.

Siklosporiinia annetaan suurina annoksina ja pitkän ajan kuluessa kliinisissä olosuhteissa elinsiirron yhteydessä. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea katsoo olevan perusteltua luokitella siklosporiini kapean terapeuttisen indeksin lääkkeeksi. Tämä perustuu klinisiin arviointeihin sekä tehokkuuden että turvallisuuden näkökulmasta seuraavasti:

– Tehokkuuden osalta hoitotason saavuttamatta jääminen voi johtaa tuhoisiin seurauksiin, ja siksi valmisteyhteenvedossa mainitaan selvästi, että veren lääkepitoisuuden seuraaminen on äärimmäisen tärkeää siklosporiinihoidon aikana ja siirryttäessä toiseen lääkemuotoon.

– Myös siklosporiinin turvallisuusprofiili on kriittinen. Munuaisten ja maksan toiminnan sekä verenpaineen terapeuttinen seuranta on keskeistä, koska haittavaikutukset ilmoitetaan hyvin yleisiksi ja ne voivat olla elinsiirtopotilaille kliinisesti tuhoisia.

2) Toinen lääkevalmistekomitean esiin nostama kysymys oli, tuleeko AUC- ja Cmax-arvon kohdalla soveltaa samaa hyväksymisaluetta (normaalia tai kavennettua).

Myyntiluvan haltija vastasi, ettei näyttäisi olevan mitään vakuuttavaa syytä, miksi alueen (80–125 %) pitäisi olla erilainen Cmax- ja AUC-arvoille. Cmax-arvoissa havaittujen erojen katsottiin olevan vähemmän tärkeitä, koska huipputaso kestää vain lyhyen ajan. AUC-arvo kuvastaa sen sijaan lääkkeen kokonaisaltistusaikaa, mutta silti katsottiin, että perinteistä aluetta tulee käyttää.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska siklosporiini on NTI-lääke, luottamusvälin (CI) kaventaminen 90–111 prosenttiin alentaisi liiallisen tai liian vähäisen altistumisen riskin mahdollisimman pieneksi. Geneerisistä hakemuksista ei arvioida muita tietoja kuin biologinen samanarvoisuus. Tämän vuoksi hyväksymisen tulee perustua siihen, että tällaisen riskin tiedetään vähenevän varmasti maksimiarvolla, kun luottamusväliä (CI) pienennetään. Tätä kapeaa aluetta tulee soveltaa sekä AUC- että Cmax-arvossa alueen ulkopuolisina arvoina, koska kumpi tahansa parametri voi aiheuttaa tehon ja/tai turvallisuuden kannalta ei-toivottuja seurauksia.

Esitetystä biologisen samanarvoisuuden kokeesta, joka tehtiin paasto-olosuhteissa, Cmax-arvon 90 prosentin luottamusväli ei täytä tiukempia 90–111 prosentin hyväksymiskriteereitä.

3) Kolmas lääkevalmistekomitean esiin nostama kysymys oli, tuleeko samoja vaatimuksia soveltaa arvioitaessa biologista samanarvoisuutta ilman paastoa -olosuhteissa, joissa rasvapitoisuus on suuri. Myyntiluvan haltija katsoi, että samoja vaatimuksia tulee normaalisti soveltaa tutkimuksissa, joissa käytetään ilman paastoa -olosuhteita, joissa rasvapitoisuus on suuri. Ciclosporin IDL -valmisteen osalta väitettiin, että koska testi- ja alkuperäisvalmisteiden välillä ilman paastoa -olosuhteissa havaitut erot eivät johtuneet testivalmisteesta, vaan siitä, että ruoalla on erittäin merkittävä vaikutus alkuperäislääkkeen pitoisuuteen veressä, turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei ilmennyt ja että ylempi 90 prosentin luottamusraja Cmax-arvon vertailua varten (137 %) oli hyväksyttävä (ks. kohta 4).

Tehokkuustyöryhmän farmakokinetiikan asiantuntijaryhmä neuvoi, että koska siklosporiinia voi antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, biologista samanarvoisuutta koskevien vaatimusten tulee olla samat sekä paasto- että ilman paastoa -olosuhteissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että havaitut biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot olivat riittämättömät, jotta tehokkuus ja turvallisuus voitaisiin osoittaa. Erityisesti Cmax-arvon vertailun ylempi luottamusraja oli jopa normaalin hyväksymisalueen ulkopuolella.

4) Neljäs lääkevalmistekomitean esiin nostama kysymys koski ravinnon vaikutusta siklosporiiniin. Sandimmun Optoral -valmisteen valmisteyhteenvedossa sallitaan sen antaminen ravinnon saannista riippumatta, mikä osoittaa, ettei ravinnon tunnetun vaikutuksen siklosporiiniin (noin 26 prosentin alenema Cmax-arvossa ja 15 prosentin alenema AUC-arvossa) katsota olevan kliinisesti merkitsevä. Kun tämä otettiin huomioon, kysymykseksi jäi, voiko ravinnon vähäisempi vaikutus geneerisen

siklosporiinin farmakokinetiikkaan katsoa olevan geneerisessä sovelluksessa hyväksyttävä siinäkin tapauksessa, että tämän vuoksi ennalta määritetyt hyväksymisen kriteerit (esimerkiksi 80–125 %) eivät täyty päätelmien tekemiseksibiologisesta samanarvoisuudesta ilman paastoa -olosuhteissa (tässä tapauksessa C_{max}-arvo on 1,09–1,37, kun luottamusväli on 90 prosenttia).

Myyntiluvan haltija vastasi, että ravinnon vähäisempi vaikutus geneerisen siklosporiinin kuin alkuperäisen lääkemudon farmakokinetiikkaan voidaan katsoa olevan etu alkuperäisvalmisteeseen verrattuna ja vakuuttava perustelu geneerisen siklosporiinin hyväksymiselle. Lisäksi elinsiirtopotilaille tarkoitettussa oppaassa (Etelä-Kalifornian yliopiston sydän- ja rintaelinkirurgian ja haimaelinsiirto-ohjelma) siklosporiini suositellaan otettavaksi ennen ateriaa, jotta se imeytyy paremmin mahassa. Kliinisen käytännön mukaisesti hoitoa seurataan, jotta turvallisuutta voidaan valvoa ja seurata.

Lääkevalmistekomitean kuulema tehokkuustyöryhmän farmakokinetiikan asiantuntijaryhmä käsitti, että kliinisessä käytännössä siklosporiinia suositellaan usein otettavaksi standardin mukaisesti ravinnon saantiin nähden. Tämän vuoksi asiantuntijaryhmä neuvoi, että geneerisen siklosporiinivalmisteen pitäisi olla biologisesti samanarvoinen alkuperäisvalmisteen kanssa sekä paasto- että ilman paastoa -olosuhteissa.

Lääkevalmistekomitea myönsi, että ravinnon Ciclosporin IDL -valmisteeseen kohdistunut havaittu vaikutus on pienempi kuin alkuperäisvalmisteeseen kohdistunut vaikutus ja että tämä voi olla etu valmisteelle, joka voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Muiden tietojen puuttumisen vuoksi ei kuitenkaan ole mahdollista vahvistaa, että testituote on biologisesti samanarvoinen ilman paastoa -olosuhteissa ja että sen teho- ja turvallisuusprofiili ovat samat kuin alkuperäislääkkeen.

Menettelyyn sisältyi suullinen selvitys, jossa myyntiluvan haltija esitti näkemyksensä, että:
– siklosporiinin kliinisiin todisteisiin perustuva luokittelu NTI-lääkkeeksi oli yhä puutteellinen, vaikea laskea ja perustui vain ilmoitettuihin haittavaikutuksiin, joista on jo annettu selvitys
– 90 prosentin luottamusväli liittyy potilasjoukossa havaittuihin vaikutuksiin, kun taas kliinisessä käytännössä huomattava yksilön sisäinen vaihtelu on kriittinen siklosporiinin vaihtelevalle pitoisuudelle veressä. Tämän vuoksi sitä valvotaan mittaamalla plasmapitoisuus säännöllisesti, jonka myös markkinajohtaja tekee, ja näiden säännöllisten mittausten avulla 10 tai 20 prosentin poikkeamat voidaan korjata välittömästi.

Tietoja on saatu siitä, että asianmukainen hoidon seuranta voi vähentää merkittävästi akuuttien hylkimisreaktioiden esiintyvyyttä vastaanottavilla de novo -potilailla ja parantaa kroonista hylkimisreaktiota ja toissijaisia vaikutuksia elinsiirron ylläpitopotilaissa. Siklosporiinin kohdalla potilaiden välinen ja yksilön sisäinen vaihtelu on suurempi ongelma kuin terapeutinen indeksi.

Suullisen selvityksen jälkeen lääkevalmistekomitea katsoi, että esitetyt tiedot ja perusteet eivät olleet riittävät, jotta testi- ja alkuperäisvalmisteen välinen biologinen samanarvoisuus voitaisiin vahvistaa.

Lääkevalmistekomitea katsoo edelleen, ettei Ciclosporin IDL -valmisteen biologista samanarvoisuutta alkuperäislääkkeeseen nähden ole osoitettu riittävästi ilman paastoa- eikä paasto-olosuhteissa.

LÄÄKEVALMISTEKOMITEAN 23. HUHTIKUUTA 2009 ANTAMAN LAUSUNNON UDELLEENKÄSITTELY

Tiivistelmä uudelleenkäsittelyn perusteista

Myyntiluvan haltija päätti valittaa päätöksestä ja käynnisti lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleenkäsittelyn seuraavin perustein:

Myyntiluvan haltija katsoi biologista samanarvoisuutta koskevista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella, että siklosporiinivalmiste on 90–111 prosentin alueella AUC-arvon osalta ja alle 111 prosenttia alkuperäislääkkeestä C_{max}-arvon osalta tutkimuksessa, joka toteutettiin paasto-olosuhteissa. Tämä vastaa farmakokineettisiä parametreja ilman yhteisvaikutuksia. Toinen tutkimus,

joka toteutettiin ilman paastoa -olosuhteissa, osoitti ruoan vaikuttavan Ciclosporin IDL -valmisteseeseen vähemmän kuin alkuperäislääkkeeseen Novartis Neoral. Myyntiluvan haltija totesi, että toimivaltaisten viranomaisten tulee käsitellä tämä kysymys ja että se tulee ottaa huomioon arvioitaessa IDL-testivalmisteen lääkemuotoa, koska sillä saattaa olla ratkaiseva vaikutus turvallisuuskysymyksiin, koska tehon tiedetään säilyvän joka tapauksessa, kuten AUC-tulokset osoittavat.

Myyntiluvan haltija jakoi perustelunsa kahteen osaan: biologinen samanarvoisuus ja turvallinen vaihto sekä Sandimmune Optoral- ja Ciclosporin IDL -mikroemulsioiden farmaseuttiset ominaisuudet.

Biologinen samanarvoisuus ja turvallinen vaihto

Myyntiluvan haltija siteerasi julkaisua *The National Kidney Foundation* vuodelta 1999, jossa esiin nostettiin eriarvoisuutta koskevia huolenaiheita elinsiirtoelinten immuunivastetta heikentävistä lääkkeistä ja esiteltiin termi "kriittisen annoksen lääke". Artikkelin kirjoittajat katsoivat sekä siklosporiinin että takrolimuusin olevan kriittisen annoksen lääkkeitä.

Myyntiluvan haltija huomautti, että Sandimunen ja Neoralin valmisteyhteenvedoissa mainitaan, että nämä kaksi lääkevalmistetta eivät ole biologisesti samanarvoiset, vaan vaihto näiden valmisteiden välillä voidaan sallia vain asianmukaisessa terapeuttiläisen vasteen seurannassa (TDM), mikä osoittaa tämän olevan vakiintunut, yleinen käytäntö siklosporiinin annostelussa veren pitoisuuden perusteella.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että vastaavia perusteita (terapeuttisen vasteen seuranta käyttäen) ei pidä käyttää puolustuksena minkään geneerisen valmisteen biologiselle eriarvoisuudelle. Geneeristä valmistetta tulee voida käyttää vaihtokelpoisena hoitona alkuperäisvalmisteen kanssa ilman mitään erityistoimenpiteitä. Ongelma ei tässä selvästikään ole Sandimunen ja sen optimoitujen Neoral-lääkemuotojen välinen vaihtokelpoisuus, vaan biologisen samanarvoisuuden todisteiden puuttuminen, koska kyseessä on geneerinen valmiste.

Biologinen samanarvoisuus paasto-olosuhteissa

Myyntiluvan haltija väitti, että Ciclosporin IDL -valmisteen tapauksessa biologinen samanarvoisuus on todistettu paasto-olosuhteissa luottamusvälillä (80–125 %). C_{max} -arvon ylempi 90 prosentin luottamusraja, joka on otettava huomioon turvallisuuskysymyksissä, on alle kapean terapeuttisen indeksin tuotteiden hyväksymisrajan (111 %). Myyntiluvan haltija väitti, että nämä tulokset osoittivat tehon samanarvoisuuden ilman turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita paasto-olosuhteissa.

Lääkevalmistekomitea ei ollut samaa mieltä turvallisuutta koskevien huolenaiheiden puuttumisesta paasto-olosuhteissa eikä kannattanut epäsymmetristen luottamusvälien käyttöä. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei biologista samanarvoisuutta ole osoitettu paasto-olosuhteissa. Lisäksi myyntiluvan haltija ei toimittanut tietoja, jotka osoittaisivat, että biologisen samanarvoisuuden kriteerien ulkopuolella olevat C_{max} -arvot eivät muuta valmisteen tehokkuutta/turvallisuutta suhteessa alkuperäisvalmisteseeseen.

Biologinen samanarvoisuus ilman paastoa -olosuhteissa

Myyntiluvan haltija mainitsi myös, ettei biologista samanarvoisuutta ole osoitettu ilman paastoa -olosuhteissa, koska ravinto vaikuttaa Ciclosporin IDL -lääkemuodon farmakokineetiikkaan huomattavasti vähemmän kuin alkuperäisvalmisteen vastaavaan.

Lääkevalmistekomitea on periaatteessa samaa mieltä siitä, että siklosporiinin imeytymisen vähäisempi herkkyys ravinnon saannille voidaan katsoa eduksi. Geneerisen valmisteen tulee kuitenkin olla biologisesti samanarvoinen ja vaihtokelpoinen alkuperäisvalmisteen kanssa biologisen samanarvoisuuden perusteella, eikä tätä ole osoitettu.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot siklosporiinipitoisuuksien farmakokineettisistä simulaatioista sekä alkuperäis- että testivalmisteen osalta toistettuina annoksina sekä ilman paastoa- että paasto-olosuhteissa. Tiedot osoittivat, että kunkin lääkemuodon vaihtelevuus ilman paastoa- ja paasto-olosuhteiden välillä on huomattavasti vähäisempää kuin alkuperäisvalmisteele, joskaan käyrän alapuolella oleva alue ei ole juurikaan poikkeava.

Myyntiluvan haltija totesi, että erityisesti siklosporiinin tapauksessa veren lääkepitoisuuden seuranta on yksilön sisäisen vaihtelun vuoksi tärkein kriteeri kansanterveydelle aiheutuvan riskin ehkäisemiseksi.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että myyntiluvan haltija korosti rutiinomaisen terapeuttisen vasteen seurannan tarvetta ja sitä, että vain kokeneiden lääkäreiden tulee määrätä siklosporiinia. Nämä väitteet eivät kuitenkaan voi olla perusteluja alkuperäisvalmisteen geneeriseksi valmisteeksi ehdotettujen yhdisteiden biologiselle eriarvoisuudelle.

Sandimmune Optoral- ja Ciclosporin IDL -mikroemulsioiden farmaseuttiset ominaisuudet

Myyntiluvan haltija esitti tiivistelmän aiemmista tutkimuksista, jotka osoittivat, että emulsiotippojen koko ja samanaikainen ravinnon saanti vaikuttavat siklosporiinin imeytymiseen ohutsuolesta, kun lääke annetaan suun kautta, mikä voi puolestaan vaikuttaa lääkkeen farmakokineettisiin parametreihin. Myyntiluvan haltija vertasi Neoralia ja kolmea Ciclosporin IDL -erää. Tuloksen mukaan testi- ja alkuperäisvalmisteen emulsiotippojen koot ovat vertailukelpoiset, ja pieni ero hiukkaskoossa saattaa selittää ravinnon vähäisemmän vaikutuksen suolesta imeytymiseen. Ciclosporin IDL:n pienempi hiukkaskoko tulee nähdä etuna imeytymiselle ravinnon saannissa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että hiukkasten koko ei ole merkittävä peruste laajemman biologisen samanarvoisuusalueen hyväksymiselle. Pienempi hiukkaskoko saattaa olla selitys ravinnon saannin vähäisemmälle vaikutukselle, mutta tämä ei tarjoa lisätietoja, joilla olisi vaikutusta Ciclosporin IDL:n mahdolliseen hyväksymiseen alkuperäislääkkeen geneeriseksi lääkkeeksi.

Riskien ja hyötyjen arviointi

Siklosporiinin katsotaan olevan NTI-lääke, ja myyntiluvan haltija hyväksyi tämän uudelleenarviointipyynnön perusteissa.

Toimitetut tiedot osoittivat, että C_{max}-arvon 90 prosentin luottamusväli oli hyväksymisalueen (80-125%) ulkopuolella ilman paastoa ja tiukennetun hyväksymisalueen (90-111%) ulkopuolella paasto-olosuhteissa ja että vastaava AUC-arvo ylitti tiukennetun hyväksymisalueen ilman paastoa -olosuhteissa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu tyydyttävästi ja että hyöty-riskisuhdetta on pidettävä kielteisenä eikä Ciclosporin IDL -valmistetta voida suositella hyväksyttäväksi.

Näin ollen lääkevalmistekomitea ei muuta lausuntoaan eikä 23. huhtikuuta 2009 päivättyä arviointilausuntoaan, joiden mukaan alkuperäislääkkeen biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu ja Ciclosporin IDL:n hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan kielteinen.

Lääkevalmistekomitea antoi lopullisen kielteisen lausunnon, jossa se suosittelee myyntiluvan epäämistä asianosaisissa jäsenvaltioissa ja myyntilupien peruuttamista niissä maissa, joissa valmiste on hyväksytty.

PERUSTEET EPÄÄMISELLE

Ottaen huomioon, että

– menettelyn aihe oli geneerisen Ciclosporin IDL -valmisteen biologinen samanarvoisuus alkuperäislääkkeeseen verrattuna.

Siklosporiinin katsotaan olevan ns. kriittisen annoksen lääke, jonka terapeuttinen indeksi on kapea. Biologinen samanarvoisuus täyttää AUC-arvon kapeat (90–111 %) hyväksymiskriteerit paasto-olosuhteissa ja C_{max}-arvojen standardin mukaiset (80–125 %) hyväksymiskriteerit paasto-olosuhteissa, mutta ei täytä tasaisia standardin mukaisia hyväksymiskriteereitä ilman paastoa -olosuhteissa. Biologisesta samanarvoisuudesta saadut todisteet eivät kuitenkaan ole riittävät, jotta biologinen samanarvoisuus voitaisiin katsoa todistetuksi.

Lääkevalmistekomitea suosittelee Ciclosporin IDL -valmisteen myyntiluvan epäämistä asianosaisissa jäsenvaltioissa ja myyntilupien peruuttamista niissä maissa, joissa se on hyväksytty.

LIITE III
MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EHDOT

Viitejäsenvaltio Alankomaat arvioi uuden bioekvivalenssitutkimuksen tiedot, ja myyntilupa voidaan palauttaa, jos seuraavat ehdot täyttyvät.

Myyntiluvan haltijan on suoritettava uusi bioekvivalenssitutkimus, johon osallistuu paastonneita ja aterian nauttineita potilaita ja joka osoittaa Ciclosporin IDL:n biologisen samanarvoisuuden tiukennetulla hyväksymisalueella (90–111 %) 90 prosentin luottamusvälin osalta.