

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMŲ,
VARTOJIMO BŪDŲ IR PAREIŠKĖJŲ / RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ
VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybē narē ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisēs turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>(Sugalvotas) pavadinimas</u>	<u>Stiprum as</u>	<u>Farmacinē forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Vokietija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Vokietija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Vokietija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā
Nyderlandai	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. PRANCŪZIJA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Minkštos kapsulēs	Vartoti per burnā
Nyderlandai	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. PRANCŪZIJA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Minkštos kapsulēs	Vartoti per burnā
Nyderlandai	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. PRANCŪZIJA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Minkštos kapsulēs	Vartoti per burnā
Ispanija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulēs	Vartoti per burnā

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprum</u> <u>as</u>	<u>Farmacinė</u> <u>forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Ispanija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Ispanija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Švedija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Švedija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Švedija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsulės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. PRANCŪZIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsulės	Vartoti per burną

II PRIEDAS

MOKSLINĒS IŠVADOS IR PAGRINDAS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISĒS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA CICLOSPORIN IDL MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Ciklosporinas yra kalcineurino inhibitorius, taigi – imunosupresinis vaistas. Ciklosporinas indikuotinas atliekant transplantaciją (pvz., pavienių persodintų organų, kaulų čiulpų atmetimo reakcijos ar transplantanto prieš šeimininką sindromo profilaktikai ar gydymui) ir gydant autoimunines ligas (pvz., nefrozinį sindromą, reumatoidinį artritą, žvynelinę, atopinį dermatitą). Referencinis vaistinis preparatas, kurio rinkodaros teisė suteikta Vokietijoje, yra Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Toliau pateikti pagrindiniai rezultatai iš paraišką rinkodaros teisei gauti pagrindžiančio dokumentų rinkinio:

Kintamasis	Nevalgius Tiriamąjo / referencinio preparato taškinis įvertis (%), (90 % pasikliautinis intervalas)	Pavalgius Tiriamąjo / referencinio preparato taškinis įvertis (%), (90% pasikliautinis intervalas)
Plotas po kreive nuo nulio iki begalybės ($AUC_{(0-inf)}$) (ng.h.ml)	95,1 (92,2; 97,9)	109,6 (103,2; 116,3)
Didžiausia koncentracija (C_{max})(ng/ml)	88,2 (84,1; 92,4)	122,5 (108,9; 137,8)

Taikant savitarpio pripažinimo procedūrą (NL/H/1402/001-003/MR) išreikštas susirūpinimas dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai remiantis tuo, kad nepakankamai įrodytas vaisto bioekvivalentiškumas.

CHMP pateikė rinkodaros teisės turėtojui ir Veiksmingumo darbo grupės farmakokinetikos ekspertų komandai klausimų sąrašą siekdama pasikonsultuoti šiais klausimais:

1) Pirmasis CHMP iškeltas klausimas – ar vertinant bioekvivalentiškumą, kai preparatas vartojamas nevalgius, reikėtų taikyti įprastą (80–125 %) ar siauresnį (90–111 %) priimtumo diapazoną atsižvelgiant į tai, kad ciklosporiną reikia laikyti „didelio kintamumo vaistu“ su siauru terapiniu diapazonu.

Rinkodaros teisės turėtojas atsakė, jog, nepaisant to, kad ciklosporinas yra didelio kintamumo vaistas, jis negali būti laikomas siauro terapinio indekso vaistu, nes tokiam jo klasifikavimui trūksta klinikinių įrodymų.

Ciklosporinas galėjo būti priskirtas siauro terapinio indekso vaistams dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su jo vartojimu ar kitų vaistų vartojimu tuo pačiu metu. Nepageidaujamų reiškinių skaičius gali būti susijęs su ypač dideliu referencinio vaisto koncentracijų kraujyje kitimu, kuris atsiras, jei vartojant vaistą nesilaikoma maisto vartojimo nurodymų ir jei tokie nurodymai nebuvo pateikti. Dėl to gali pasireikšti dideli vaisto koncentracijų svyravimai kraujyje, kadangi įrodyta, kad maisto vartojimas turi labai neigiamą poveikį referencinio preparato absorbcijai (didžiausia koncentracija sumažėja apie 30 %, o plotas po kreive – 15 %). Kitos priežastys, dėl kurių referencinis preparatas buvo priskirtas siauro terapinio indekso vaistams, gali būti maisto poveikis jo koncentracijoms kraujyje, dideli koncentracijų svyravimai kraujyje ir dėl to pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai.

Rinkodaros teisės turėtojo nuomone, net jeigu ciklosporinas būtų laikomas siauro terapinio indekso vaistu, reikėtų naudoti įprastą 80–125 % priimtinają diapazoną.

CHMP sutiko su Veiksmingumo darbo grupės farmakokinetikos ekspertų komandos nuomone, kad, jei ciklosporinas laikomas siauro terapinio indekso vaistu, plotui po kreive reikėtų taikyti siauresnį (90–111 %) priimtinają diapazoną.

CHMP pripažino, kad ciklosporino terapinio indekso skaičiavimas nebuvo pateiktas, bet nesutiko su rinkodaros teisės turėtojo teiginiu, kad jis apskaičiuotas remiantis duomenimis apie vaisto nepageidaujamus reiškinius.

Kadangi ciklosporinas vartojamas didelėmis dozėmis ir ilgą laiką po transplantacijos klinikinėje aplinkoje, CHMP remiasi šia indikacija siekdamas pagrįsti teiginį, jog ciklosporinas yra siauro terapinio indekso vaistas. Šis teiginys paremtas klinikiniais vertinimais tiek veiksmingumo, tiek saugumo požiūriu:

- Veiksmingumo požiūriu nepasiekus terapinės koncentracijos kraujyje gresia pražūtingos pasekmės, todėl preparato charakteristikų santraukoje aiškiai nurodoma, kad gydant ciklosporinu ir pereinant prie kitos preparato formulės vartojimo būtina stebėti vaisto koncentracijas kraujyje.

- Ciklosporino saugumo charakteristikos taip pat yra itin svarbios. Inkstų ir kepenų funkcijos bei kraujospūdžio terapinis monitoringas yra būtinas, nes, kaip pranešama, nepageidaujami reiškiniai yra labai dažni, o pacientams, kuriems atlikta transplantacija, jie gali turėti pražūtingą klinikinį poveikį.

2) Antrasis CHMP iškeltas klausimas – ar tas pats priimtino diapazonas (įprastas arba siauresnis) turėtų būti taikomas ir plotui po kreive, ir didžiausiai koncentracijai.

Rinkodaros teisės turėtojas atsakė, kad nėra įtikinamos priežasties, dėl kurios priimtinas diapazonas (80–125 %) turėtų būti skirtingas didžiausios koncentracijos ir ploto po kreive atveju. Didžiausių koncentracijų skirtumai laikyti ne tokiais svarbiais, nes didžiausia koncentracija išlieka kraujyje tik labai trumpam, o plotas po kreive atspindi visą vaisto poveikį, tačiau manyta, kad reikėtų naudoti įprastą diapazoną.

CHMP nuomone, kadangi ciklosporinas yra siauro terapinio indekso vaistas, susiaurinus pasikliautinąjį intervalą iki 90–111 % sumažėtų per stipraus arba nepakankamo poveikio rizika. Paraiškų dėl generinių vaistų atveju vertinamas tik bioekvivalentiškumas, todėl patvirtinimas turėtų būti suteikiamas įsitikinus, jog tokia rizika maksimaliai sumažinta susiaurinus pasikliautinąjį intervalą. Šis siauras diapazonas turėtų būti taikomas ir plotui po kreive, ir didžiausiai koncentracijai, nes už jo ribų esančios bet kurio iš šių parametru vertės gali sukelti nepageidaujamas pasekmes vaisto veiksmingumui ir (arba) saugumui.

Pateiktame bioekvivalentiškumo vartojant vaistą nevalgius tyrime didžiausios koncentracijos 90 % pasikliautinasis intervalas neatitinka griežtesnių 90–111 % priimtino kriterijų.

3) Trečiasis CHMP iškeltas klausimas – ar tie patys reikalavimai turėtų būti taikomi vertinant bioekvivalentiškumą, kai vartojamas daug riebalų turintis maistas.

Rinkodaros teisės turėtojo nuomone, tyrimams, kurių metu vartojamas daug riebalų turintis maistas, paprastai turėtų būti taikomi tie patys reikalavimai. Ciklosporin IDL atveju buvo argumentuojama, kad, kadangi tiriamojo ir referencinio preparato skirtumai, stebėti pacientams pavalgus, atsirado ne dėl tiriamojo preparato, o dėl itin didelio maisto poveikio referencinio preparato koncentracijai kraujyje, nekilo jokių saugumo problemų, o viršutinė 90 % pasikliautinąjo intervalo riba didžiausios koncentracijos palyginimui (137 %) buvo priimtina (žr. 4 punktą toliau).

Efektivumo darbo grupės farmakokinetikos ekspertų komanda išreiškė nuomonę, kad, kadangi ciklosporinas gali būti vartojamas ir su maistu, ir nevalgius, bioekvivalentiškumui taikomi reikalavimai abiem atvejais turėtų būti vienodi. CHMP padarė išvadą, kad gauti bioekvivalentiškumo duomenys yra netinkami veiksmingumui ir saugumui įvertinti. Visų pirma, viršutinė pasikliautinąjo intervalo riba didžiausios koncentracijos palyginimui buvo net už standartinio priimtino diapazono ribų.

4) Ketvirtasis CHMP iškeltas klausimas buvo susijęs su maisto poveikiu ciklosporinui.

Sandimmun Optoral preparato charakteristikų santraukoje leidžiama vaistą vartoti ir su maistu, ir be jo nurodant, kad žinomas maisto poveikis ciklosporinui (didžiausia koncentracija sumažėja apie 26 %, o plotas po kreive – 15 %) nėra kliniškai svarbus. Atsižvelgiant į tai buvo iškeltas klausimas, ar mažesnis maisto poveikis generinio ciklosporino farmakokinetikai gali būti laikomas priimtiniu paraiškoje dėl generinio vaisto, net jeigu dėl to neįvykdomi iš anksto nustatyti priimtimumo kriterijai (pvz., 80–125 % pasikliautinis intervalas), taikomi nustatant vaisto bioekvivalentiškumą vartojant jį pavalgius (šiuo atveju taikomas 90 % pasikliautinis intervalas 1,09–1,37 didžiausiai koncentracijai).

Rinkodaros teisės turėtojas atsakė, kad mažesnis maisto poveikis generinio ciklosporino farmakokinetikai, palyginti su pirmine formule, galėtų būti laikomas pranašumu referencinio preparato atžvilgiu ir svari argumentu patvirtinti naująjį preparatą. Be to, *Pacientų, kuriems atlikta transplantacija, vadove* (Pietų Kalifornijos universitetas, širdies ir krūtinės chirurgijos ir kasos transplantacijos programa) rekomenduojama ciklosporiną gerti prieš valgį, kad jis geriau absorbuotųsi skrandyje. Įprastoje klinikinėje praktikoje siekiant kontroliuoti ir stebėti vaisto saugumą atliekamas terapinis vaistų monitoringas.

Pasikonsultavusi su CHMP Veiksmingumo darbo grupės farmakokinetikos ekspertų komanda suprato, kad klinikinėje praktikoje ciklosporiną maisto atžvilgiu dažnai rekomenduojama vartoti standartizuotai. Todėl ši grupė išreiškė nuomonę, kad generinis ciklosporino vaistas turėtų būti bioekvivalentiškas preparatui pirmtakui vartojant jį tiek nevalgius, tiek pavalgius.

CHMP pripažino, kad stebėtas maisto poveikis preparatui Ciclosporin IDL yra mažesnis nei pirminiam preparatui ir kad tai gali būti laikoma preparato, kurį galima vartoti ir su maistu, ir be jo, pranašumu. Tačiau, nesant kitų duomenų, neišmanoma patvirtinti, kad tiriamasis preparatas yra bioekvivalentiškas vartojant jį pavalgius, ir todėl turės tas pačias veiksmingumo ir saugumo charakteristikas kaip ir pirminis preparatas.

Procedūrą sudarė žodinis paaiškinimas, per kurį rinkodaros teisės turėtojas išdėstė tokį savo požiūrį:
- klinikiniais įrodymais grindžiamas ciklosporino, kaip siauro terapinio indekso vaisto, klasifikavimas yra nepakankamai pagrįstas, sunkiai apskaičiuojamas ir paremtas tik nepageidaujamaisiais reiškiniais, kurių atsiradimas jau buvo paaiškintas.

- 90 % pasikliautinis intervalas susijęs su vaisto poveikiu pacientų populiacijai, o klinikinėje praktikoje žymus preparato koncentracijų kitimas paciento kraujyje turi lemiamą svarbą tiriant kintančias ciklosporino koncentracijas kraujyje, todėl jis dažnai stebimas nustatant mažiausią preparato koncentraciją plazmoje, netgi populiariausio prekių ženklo vaisto atveju, ir šie reguliariai atliekami apskaičiavimai leidžia nedelsiant ištaisyti 10 % ar 20 % nuokrypį.

Šiuo metu atsiranda duomenų, kad tinkamas terapinis monitoringas gali smarkiai sumažinti ūmaus atmetimo reakcijų dažnį tarp recipientų, kuriems transplantacija atlikta pirmą kartą, ir sušvelninti lėtinio atmetimo reakciją bei šalutinius poveikius transplantantą turintiems pacientams, kuriems taikoma palaikomoji terapija; o kalbant apie ciklosporiną, koncentracijų kitimas paciento kraujyje ir tarp pacientų kelia daugiau problemų nei terapinis indeksas.

Išklausęs žodinį paaiškinimą, CHMP nusprendė, kad pateikti duomenys ir pagrindimas buvo nepakankami, kad būtų galima patvirtinti tiriamojo preparato ir vaisto pirmtako bioekvivalentiškumą.

CHMP patvirtino savo išvadą, kad Ciclosporin IDL bioekvivalentiškumas vaistui pirmtakui nebuvo tinkamai įrodytas nei vartojant šį preparatą pavalgius, nei nevalgius.

2009 m. BALANDŽIO 23 d. PRIIMTOS CHMP NUOMONĖS PERSVARSTYMAS

Persvarstymo pagrindo santrauka

Rinkodaros teisės turėtojas nusprendė pateikti apeliaciją, taigi CHMP nuomonė buvo persvarstyta dėl šių priežasčių:

Rinkodaros teisės turėtojo nuomone, pagal duomenis, gautus atlikus bioekvivalentiškumo tyrimus, ciklosporino tiriamojo preparato plotas po kreive patenka į 90–111 % diapazoną, o didžiausia koncentracija yra mažesnė nei 111 % referencinio preparato per pacientams nevalgius atliktus tyrimus, kurie atspindi farmakokinetinius parametrus be jokios sąveikos. Kitas tyrimas, atliktas pacientams pavalgis, parodė, kad Ciclosporin IDL maistas turėjo mažesnę poveikį nei Novartis Neoral referenciniams preparatui. Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad šį klausimą turi spręsti kontrolės tarnybos ir kad į jį reikia atsižvelgti vertinant IDL tiriamojo preparato formulę, nes tai gali turėti didelės įtakos saugumui žinant, kad veiksmingumas, kaip parodė ploto po kreive rezultatai, buvo išsaugotas bet kuriuo atveju.

Rinkodaros teisės turėtojas suskirstė savo argumentus į dvi dalis: apie bioekvivalentiškumą ir saugų perėjimą prie kito preparato bei apie Sandimmune Optoral ir Ciclosporin IDL mikroemulsijų savybes.

Bioekvivalentiškumas ir saugų perėjimas prie kito preparato

Rinkodaros teisės turėtojas pacitavo Nacionalinio inkstų fondo 1999 m. leidinį, kuriame išreikštas susirūpinimas dėl po organų transplantacijos vartojamų imunosupresinių vaistų neekvivalentiškumo ir įvestas terminas „kritinių dozių vaistas“. Autoriai tiek ciklosporiną, tiek takrolimą laikė kritinių dozių vaistais.

Rinkodaros teisės turėtojas atkreipė dėmesį, kad Sandimmune ir Neoral preparatų charakteristikų santraukose nurodoma, kad šie du preparatai nėra bioekvivalentiški, tačiau leidžiama pereiti nuo vieno preparato prie kito taikant tinkamą terapinį vaistų monitoringą nurodant, kad ciklosporino dozavimas atsižvelgiant į koncentraciją kraujyje yra įprasta ir plačiai taikoma praktika.

CHMP manė, kad panašūs argumentai (terapinio vaistų monitoringo taikymas) neturi būti naudojami siekiant pateisinti nepavykusį bandymą įrodyti bet kurio generinio vaisto bioekvivalentiškumą. Generinį vaistą turėtų būti įmanoma pakeisti vaistu pirmtaku ir atvirkščiai neatliekant jokių papildomų matavimų. Šiuo atveju aiškiai aktuali ne Sandimmune ir jo patobulintos formulės Neoral sukeičiamumo problema, o bioekvivalentiškumo įrodymų stoka, nes tai yra generinių vaistų tvirtinimo procedūra.

Bioekvivalentiškumas vartojant vaistą nevalgius

Ciclosporin IDL atveju rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad bioekvivalentiškumas įrodytas vartojant vaistą nevalgius, taikant 80–125 % pasikliautinąjį intervalą. Didžiausios koncentracijos viršutinė 90 % pasikliautinąjo intervalo riba, į kurią reikia atsižvelgti saugumo sumetimais, yra mažesnė už siauro terapinio indekso preparatams priimtina ribą (111 %). Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad šie rezultatai parodė veiksmingumo ekvivalentiškumą ir jokių saugumo problemų vartojant vaistą nevalgius.

CHMP nesutiko, kad vartojant vaistą nevalgius nebuvo saugumo problemų, ir nepritarė asimetriškų pasikliautinųjų intervalų naudojimui. CHMP padarė išvadą, kad bioekvivalentiškumas vartojant vaistą nevalgius nebuvo įrodytas. Be to, rinkodaros teisės turėtojas nepateikė jokių duomenų, kurie rodytų, kad bioekvivalentiškumo kriterijų neatitinkančios didžiausios koncentracijos vertės nekeičia preparato veiksmingumo ir saugumo charakteristikų, palyginti su referenciniu preparatu.

Bioekvivalentiškumas vartojant vaistą pavalgis

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pareiškė, kad vartojant vaistą pavalgis bioekvivalentiškumas nebuvo įrodytas, nes Ciclosporin IDL formulės farmakokinetiką maistas veikia gerokai mažiau nei referencinio preparato.

CHMP iš esmės sutiko, kad mažesnis ciklosporino absorbcijos jautrumas maistui gali būti laikomas pranašumu, tačiau generinis vaistas turi būti bioekvivalentiškas vaistui pirmtakui ir juos turi būti įmanoma pakeisti vienas kitu remiantis jų bioekvivalentiškumu, o tai nebuvo įrodyta.

CHMP taip pat apsvarstė rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis apie referencinio ir tiriamojo preparatų ciklosporino koncentracijų, taikant kartotinį dozavimą pavalgis ir nevalgius, farmakokinetinį modeliavimą. Duomenys parodė, kad, lyginant abiejų preparatų vartojimą pavalgis ir nevalgius, tiriamojo preparato koncentracijų kintamumas yra gerokai mažesnis nei referencinio preparato, nors plotas po kreive nelabai skiriasi.

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad ypatingu ciklosporino atveju bei dėl koncentracijų kitimo tarp tiriamųjų koncentracijų kraujyje stebėjimas yra svarbiausias kriterijus siekiant išvengti visuomenės sveikatos problemų.

CHMP atkreipė dėmesį, kad rinkodaros teisės turėtojas pabrėžė būtinybę atlikti įprastą terapinių vaistų monitoringą ir kad ciklosporiną turi skirti patyrę gydytojai, bet šie argumentai negali kompensuoti nepavykusio bandymo įrodyti bet kurio mišinio, kuris siūlomas kaip referencinio preparato generinis atitikmuo, bioekvivalentiškumą.

Sandimmune Optoral ir Ciclosporin IDL mikroemulsijų farmacinės savybės

Rinkodaros teisės turėtojas apibendrina ankstesnius tyrimus, rodančius, kad emulsijos lašelių dydis ir kartu vartojamas maistas turi poveikį ciklosporino absorbcijai plonosiose žarnose, kai vaistas geriamas, o tai gali turėti įtakos vaisto farmakokinetiniams parametrams. Rinkodaros teisės turėtojas palygino Neoral ir tris Ciclosporin IDL serijas. Rezultatas – tiriamojo ir referencinio preparato emulsijų lašeliai yra panašaus dydžio, o nežymus dalelių dydžio skirtumas gali paaiškinti mažesnę maisto poveikį absorbcijai žarnyne. Truputį mažesnės Ciclosporin IDL dalelės turėtų būti laikomos pranašumu dėl geresnės vaisto absorbcijos kartu vartojant maistą.

CHMP manė, kad dalelių dydis – netinkamas argumentas taikyti ciklosporinui platesnį bioekvivalentiškumo diapazoną. Nors taip gali būti paaiškintas mažesnis maisto poveikis preparatui, tai nesuteikia jokios papildomos informacijos kalbant apie Ciclosporin IDL galimą pripažinimą referencinio preparato generiniu atitikmeniu.

Naudos ir rizikos santykis

Ciklosporinas laikomas siauro terapinio indekso vaistu, ir rinkodaros teisės turėtojas pateikdamas priešzastis persvarstyti CHMP nuomonę tai pripažino.

Pateikti duomenys rodė, kad didžiausios koncentracijos atveju 90 % pasikliautinis intervalas pateko už priimtino diapazono standartinių ribų (80–125 %) vartojant vaistą pavalgius ir už susiaurintų priimtino diapazono ribų (90–111 %) – nevalgius, o atitinkama ploto po kreive vertė peržengia susiaurintą priimtino diapazono ribą vartojant vaistą pavalgius.

CHMP padarė išvadą, kad bioekvivalentiškumas nebuvo pakankamai įrodytas, vaisto naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu ir Ciclosporin IDL negali būti rekomenduotas patvirtinti.

Taigi CHMP laikosi savo 2009 m. balandžio 23 d. priimtose nuomonės ir vertinimo ataskaitos, kad tiriamojo vaisto bioekvivalentiškumas vaistui pirmtakui nebuvo įrodytas ir kad Ciclosporin IDL naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

CHMP priėmė galutinę neigiamą nuomonę, kurioje rekomenduojama nesuteikti Ciclosporin IDL rinkodaros teisės susijusiose valstybėse narėse ir sustabdyti jo rinkodaros teisės galiojimą valstybėse narėse, kur šiuo vaistiniu preparatu šiuo metu leidžiama prekiauti.

PAGRINDAS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISĖS

Kadangi

- kreipimosi procedūros taikymo sritis buvo susijusi su generinio vaisto Ciclosporin IDL bioekvivalentiškumu vaistui pirmtakui.

Ciklosporinas laikomas „kritinių dozių vaistu“ su siauru terapiniu indeksu. Bioekvivalentiškumo įrodymai, kurie atitinka griežtus (90–111 %) priimtimumo kriterijus ploto po kreive atveju vartojant vaistą nevalgius, standartinius (80–125 %) priimtimumo kriterijus didžiausios koncentracijos atveju vartojant vaistą nevalgius ir neatitinka netgi standartinių priimtimumo kriterijų vartojant vaistą pavalgius, laikomi nepakankamais, kad jais remiantis būtų galima nustatyti bioekvivalentiškumą.

CHMP rekomendavo atsisakyti suteikti Ciclosporin IDL rinkodaros teises suinteresuotose valstybėse narėse ir sustabdyti jo rinkodaros teisės galiojimą valstybėse narėse, kur šiuo vaistu šiuo metu leidžiama prekiauti.

III PRIEDAS

RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PANAIKINIMO SĄLYGOS

Nyderlandai, referencinė valstybė narė, įvertins naujo biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenis ir, jei toliau pateiktos sąlygos bus įvykdytos, rinkodaros teisių galiojimo sustabdymą bus galima panaikinti.

Rinkodaros teisės turėtojas turi atlikti naują biologinio lygiavertiškumo tyrimą, kurio metu būtų tiriamas preparato poveikis nevalgius ir pavalgius, ir Ciclosporin IDL biologinis lygiavertiškumas būtų įrodytas 90 proc. pasikliautinajam intervalui taikant susiaurintą priimtinaį diapazoną (90–111 proc.).