

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FARMACEITISKĀS FORMAS, STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS,  
PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS/REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS  
DALĪBVALSTĪS**

<b><u>ES/EEZ dalībvalsts</u></b>	<b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Zāļu (piešķirtais) nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Beļģija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana
Beļģija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Beļģija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana
Vācija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana
Vācija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Vācija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana
Itālija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana
Itālija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Itālija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana
Nīderlande	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	mīksta kapsula	perorāla lietošana
Nīderlande	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	mīksta kapsula	perorāla lietošana
Nīderlande	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	mīksta kapsula	perorāla lietošana
Spānija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana

<u>ES/EEZ dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Zāļu (piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Spānija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Spānija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana
Zviedrija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana
Zviedrija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Zviedrija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana
Apvienotā Karaliste		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorāla lietošana
Apvienotā Karaliste		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorāla lietošana
Apvienotā Karaliste		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorāla lietošana

## **II PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN ATTEIKUMA PAMATOJUMS**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMA ZINĀTNISKAIS NOVĒRTĒJUMS ATTIECĪBĀ UZ CIKLOSPORĪNA IDL [CICLOSPORIN IDL]

Ciklosporīns ir kalcineurīna inhibitors un līdz ar to imunsupresīvas zāles. Ciklosporīns ir indicēts transplantāciju gadījumos (piemēram, lai novērstu vai ārstētu orgānu transplantāta, kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšanu, iespējamo reakciju „transplantāts pret recipientu” [graft-versus-host-disease]) un autoimūno slimību (piemēram, nefrotiskais sindroms, reimatoīdais artrīts, psoriāze, atopiskais dermatīts) ārstēšanai.

Vācijā reģistrētās atsauces zāles ir: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Turpmāk atspoguļoti pamatrezultāti no dosjē, kas pamato grozījumu izdarīšanu reģistrācijas apliecībā (MAA).

Mainīgie	Tukšā dūšā Punkta aprēķins (%) tests / atsauce (90% CI)	Pēc ēšanas Punkta aprēķins (%) tests / atsauce (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)

Savstarpējās atzīšanas procedūras (MRP) ietvaros (NL/H/1402/001-003/MR) tika izteiktas bažas par potenciālu nopietnu risku sabiedrības veselībai ar šādu pamatojumu: nav pietiekami pierādīta bioekvivalence.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) iesniedza jautājumu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašniekam un Zāļu efektivitātes jautājumu darba grupas PK ekspertu grupai, lai saņemtu atbildi par šādiem jautājumiem:

**1)** Pirmais CHMP ierosinātais jautājums bija par to, vai bioekvivalences novērtēšanai, kad zāles lietotas tukšā dūšā, ir jāizmanto normāls (80-125%) vai sašaurināts (90-111%) pieņemšanas spektrs, ņemot vērā, ka ciklosporīns ir jāuzskata par „augstas variabilitātes zālēm” ar šauru terapeitisko spektru.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja, ka, neskatoties uz to, ka ciklosporīns ir augstas variabilitātes zāles, tās nav jāuzskata par šaura terapeitiskā spektra (NTI) zālēm, jo šādai klasifikācijai nav klīnisko pierādījumu.

Ciklosporīna klasificēšana par NTI zālēm varētu būt balstīta uz blakusparādībām, kas saistītas ar tā lietošanu vai vienlaicīgu citu zāļu lietošanu.

Blakusparādību skaits var būt saistīts ar atsauces zāļu koncentrācijas asinīs milzīgajām svārstībām, kas seko pēc tam, kad zāles tiek lietotas, neievērojot pārtikas uzņemšanu, un nesāņemot norādījumus par pārtikas uzņemšanu. Tā rezultātā koncentrācija asinīs var stipri svārstīties, jo ir pierādīts, ka pārtikas uzņemšanai ir ļoti negatīva ietekme uz atsauces zāļu absorbciju (C<sub>max</sub> samazināšanās līdz aptuveni 30% un AUC samazināšanās par 15%). Pārtikas ietekme uz koncentrāciju asinīs, koncentrācijas asinīs līmeņu milzīgās atšķirības un tā rezultātā izraisītās blakusparādības tikpat labi varētu kalpot par iemesliem, lai arī atsauces zāles klasificētu kā NTI zāles.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka pat tādā gadījumā, ja ciklosporīnu uzskatītu par NTI zālēm, ir jāizmanto normālais 80-125% pieņemšanas spektrs.

CHMP piekrita EWP PK ekspertu grupas nostājamajam, ka, ja ciklosporīnu uzskata par šaura terapeitiskā spektra zālēm, attiecībā uz AUC ir jāizmanto sašaurināts (90-111%) pieņemšanas spektrs.

CHMP atzina, ka attiecībā uz ciklosporīnu nav ziņu par terapeitiskā indeksa (TI) aprēķinu, taču nepiekrīta reģistrācijas apliecības īpašnieka apgalvojumam, ka tas ir balstīts uz blakusparādību profilu. Tā kā ciklosporīnu lieto lielās devās un ilgstošā laika periodā transplantācijas klīniskos apstākļos, CHMP atsaucas uz šo indikāciju kā pamatojumu ciklosporīna klasificēšanai par NTI zālēm. Šis pamatojums ir balstīts uz šādiem klīniskiem secinājumiem gan no zāļu efektivitātes, gan no drošuma viedokļa:

- no zāļu efektivitātes viedokļa, ja netiek sasniegts terapeitiskais līmenis, tam var būt postošas sekas, un tāpēc zāļu aprakstā (SPC) ir skaidra norāde, ka ārstēšanas ar ciklosporīnu laikā un pārejot uz citām zālēm ir ļoti svarīgi uzraudzīt koncentrācijas līmeni asinīs.

- kritiski svarīgs ir arī ciklosporīna drošuma profils. Ir būtiski nodrošināt paziņošanu par tādu ļoti bieži sastopamu blakusparādību, ka nieru, aknu funkciju un asinsspiedienu, terapeitisko uzraudzību, un transplantātu populācijā tās var būt ar klīniski postošām sekām.

**2)** Otrs CHMP ierosinātais jautājums bija, vai attiecībā uz AUC un Cmax jāizmanto vienāds pieņemšanas spektrs (vai nu standarta, vai sašaurinātais).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja, ka neesot pārliecinošu iemeslu, kāpēc spektram (80-125%) attiecībā uz Cmax un AUC būtu jābūt atšķirīgam. Cmax atšķirības tika uzskatītas par mazāk svarīgām, jo maksimālais līmenis tiek saglabāts tikai ļoti īsā laika periodā, bet AUC atspoguļo kopējo uzņēmību pret zālēm, taču tika uzskatīts, ka būtu jāizmanto standarta spektrs.

CHMP uzskatīja, ka ciklosporīns ir NTI zāles, ticamības intervāla (CI) sašaurināšana līdz 90-111% samazinātu paaugstinātas vai samazinātas ekspozīcijas risku. Attiecībā uz pieteikumiem par ģenēriskajām zālēm netiek izvērtēti nekādi citi dati, izņemot bioekvivalenci, un tāpēc apstiprinājumam ir jābūt stingri pamatotam, ka šāds risks ir maksimāli samazināts, sašaurinot CI. Šis sašaurinātais spektrs ir jāattiecina gan uz AUC, gan Cmax, jo jebkuri no šo parametru lielumiem ārpus noteiktā spektra var izraisīt nevēlamas zāļu efektivitātes un/ vai drošuma sekas.

Iesniegtajā bioekvivalences pētījumā, lietojot zāles tukšā dūšā, 90% ticamības intervāls attiecībā uz Cmax neatbilst striktākajiem 90-111% apstiprināšanas kritērijiem.

**3)** Trešais CHMP ierosinātais jautājums bija par to, vai attiecībā uz bioekvivalences novērtējumu apstākļos, kad lietota pārtika ar augstu tauku saturu, ir jāattiecina tāds pats prasību kopums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka pētījumos pēc pārtikas ar augstu tauku saturu uzņemšanas parasti ir jāpiemēro tāds pats prasību kopums. Attiecībā uz *Ciclosporin IDL* tika konstatēts, ka tā kā atšķirības, kas tika novērotas starp testa un atsaucis zālēm pēc ēšanas, nebija izraisījušas testa zāles, bet ļoti izteiktā bija pārtikas ietekme uz atsaucis zāļu koncentrāciju asinīs, nerodas nekādas bažas par drošumu un salīdzinājumam ir pieņemams augstākais 90% ticamības līmenis Cmax (137%) (skatīt 4. punktu).

EWP PK ekspertu grupa ieteica, ka tā kā ciklosporīnu var lietot gan ar pārtiku, gan bez pārtikas, prasībām attiecībā uz bioekvivalenci ir jābūt vienādām gan lietojot zāles tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. CHMP secināja, ka novērotie bioekvivalences dati ir nepietiekami zāļu efektivitātes un drošuma noteikšanai. Jo īpaši augstākais ticamības līmenis Cmax salīdzinājumam ir ārpus pat standarta pieņemšanas spektra.

**4)** Ceturtais CHMP ierosinātais jautājums bija par pārtikas ietekmi uz ciklosporīnu.

Sandimmun Optoral zāļu aprakstā ir atļauta zāļu lietošana neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas ar norādi, ka zināmā pārtikas ietekme uz ciklosporīnu (aptuveni 20% Cmax samazinājums un 15% AUC samazinājums) netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Ņemot to vērā, ir rādies jautājums, vai pazemināto pārtikas ietekmi uz ģenēriskā ciklosporīna farmakokinētiku varētu uzskatīt par pieņemamu attiecībā uz „ģenērisku lietošanu” pat tādā gadījumā, ja tā rezultātā netiek izpildīti iepriekš noteiktie pieņemšanas kritēriji (piemēram, 80-125%), lai secinātu par bioekvivalenci pēc pārtikas lietošanas (šajā gadījumā 90% CI attiecībā uz Cmax no 1,09-1,37).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildēja, ka pazemināto pārtikas ietekmi uz ģenēriskā ciklosporīna farmakokinētiku salīdzinājumā ar izgudrotāja zāļu formu varētu uzskatīt par priekšrocību attiecībā

pret atsaucē zālēm un pārliecinošu argumentu šo zāļu apstiprināšanai. Turklāt transplantātu pacientu rokasgrāmātā (Dienvidkalifornijas universitātes Kardiotorakālās ķirurģijas un pankreasa transplantācijas programma) tiek rekomendēts lietot ciklosporīnu pirms ēdienreizēm, lai nodrošinātu labāku absorbciju kuņģī. Standarta klīniskajā praksē terapeitisko zāļu monitoringu veic, lai kontrolētu un uzraudzītu drošumu.

Zāļu efektivitātes darba grupas PK ekspertu grupa, ar ko konsultējās CHMP, konstatēja, ka klīniskajā praksē ciklosporīnu attiecībā uz pārtiku bieži rekomendē lietot ierastajā veidā. Tāpēc viņi secināja, ka ģenēriskajam ciklosporīnam vajadzētu būt bioekvivalentam ar izgudrotāja zālēm gan lietojot to tukšā dūšā, gan arī pēc ēšanas.

CHMP atzina, ka novērotā pārtikas ietekme uz Ciclosporin IDL ir zemāka par ietekmi uz izgudrotāja zālēm, un to, ka šīs zāles var lietot gan ar pārtiku, gan bez pārtikas, varētu uzskatīt par šo zāļu priekšrocību. Taču, tā kā nav pieejami citi dati, nav iespējams apstiprināt, ka lietojot pēc ēšanas testa zāles ir bioekvivalentas, un tāpēc to efektivitātes un drošuma profils būs tāds pats kā izgudrotāja zālēm.

Procedūras ietvaros tika pieņemti arī mutiskie paskaidrojumi, kuros reģistrācijas apliecības īpašnieks izklāstīja savu viedokli, ka:

- klīniska uz pierādījumiem balstīta ciklosporīna kā NTI zāļu klasifikācija vēl joprojām nav pieejama, to ir grūti aprēķināt, un tā ir balstīta tikai uz blakusparādībām, par kurām paskaidrojumi jau sniegti,
- 90% CI attiecas uz ietekmi populācijā, bet klīniskajā praksē ievērojamā individuālā variabilitāte ir kritiski nozīmīga attiecībā uz mainīgo ciklosporīna koncentrāciju asinīs, un tas ir iemesls, kāpēc to uzrauga, izmantojot biežus koncentrācijas mērījumus plazmā arī saistībā ar šīs preču zīmes līderi, un šie mērījumi, kas tiek veikti kā rutīnas procedūra, ļaus nekavējoties koriģēt 10% vai 20% novirzi.

Patiešām jaunākie dati norāda uz to, ka atbilstoša terapeitiskā uzraudzība var būtiski samazināt akūtas atgrūšanas gadījumus *de-novo* recipientiem un uzlabot situāciju hroniskas atgrūšanas gadījumā un sekundāro ietekmi transplantu pacientu uzturošās ārstēšanas gadījumā, bet attiecībā uz ciklosporīnu problemātiskāka par terapeitisko indeksu ir pacientu individuālā variabilitāte un variabilitāte pacientu starpā.

Pēc mutisko paskaidrojumu saņemšanas CHMP secināja, ka iesniegtie dati un pamatojums nav pietiekami, lai apstiprinātu bioekvivalenci testa zāļu un oriģinālo zāļu starpā.

CHMP saglabāja nemainīgu savu secinājumu, ka Ciclosporin IDL bioekvivalence ar oriģinālajām zālēm nav pietiekami pierādīta ne lietojot zāles tukšā dūšā, ne pēc ēšanas.

## **2009. GADA 23. APRĪLĪ PIENĒMTĀ CHMP ATZINUMA PĀRSKATĪŠANA**

### *Pārskatīšanas pamatojuma kopsavilkums*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nolēma iesniegt apelāciju, un tika ierosināta CHMP atzinuma pārskatīšana ar šādu pamatojumu:

Atbilstoši reģistrācijas apliecības īpašnieka uzskatam no bioekvivalences pētījumu datiem izriet, ka ciklosporīna testa zālēm atbilst 90%-111% spektrs attiecībā uz AUC un mazāk par 111% no atsaucē attiecībā uz C<sub>max</sub> tukšā dūšā pētījumā, kas atspoguļo farmakokinētiskos parametrus bez jebkādas mijiedarbības. Otrs pētījums, lietojot zāles pēc ēšanas, parādīja, ka pārtikas ietekme uz Ciclosporin IDL bija mazāka nekā uz Novartis Neoral atsaucē zālēm. Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka šis jautājums ir jāizskata regulēšanas iestādēm un jāņem vērā, izvērtējot IDL testa zāļu formu, jo tam varētu būt noteikta loma saistībā ar drošuma aspektiem, zinot, ka atbilstoši AUC rezultātiem efektivitāte ir saglabāta visos gadījumos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sadalīja savu argumentāciju 2 daļās: bioekvivalence un droša pāreja, un Sandimmune Optoral un Ciclosporin IDL mikroemulsiju farmaceitiskās īpašības.

### **Bioekvivalence un droša pāreja**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks citēja 1999. gada *Nacionālā nieru fonda (The National Kidney Foundation)* publikāciju, kurā izteiktas bažas par transplantēto orgānu imunosupresantu neatbilstību un ieviests termins „kritiskās devas zāles” (“critical-dose drug”). Autori uzskatīja, ka gan ciklosporīns, gan takrolims ir kritiskās devas zāles.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka Sandimmune un Neoral zāļu aprakstos ir norādīts, ka šīs divas zāles nav bioekvivalentas, taču ar atbilstošu terapeitisko zāļu uzraudzību (TDM) ir atļauta pāreja no vienām uz otrām, tādējādi norādot, ka ciklosporīna devas noteikšana atbilstoši koncentrācijas līmenim asinīs ir vispārpieņemta standarta prakse.

CHMP uzskatīja, ka līdzīgu argumentāciju (TDM izmantošana) nedrīkst izmantot, lai attaisnotu kādu ģenērisku zāļu bioekvivalences neesamību. Ģenēriskas zāles ir jālieto, aizstājot ar tām oriģinālās zāles un otrādi, neveicot nekādus papildus pasākumus. Šeit noteikti nav jautājums par Sandimmune un uzlabotās formas Neoral savstarpējo aizstājamību, bet gan bioekvivalences pierādījumu trūkums, jo šī ir ģenērisku zāļu apstiprināšanas procedūra.

#### *Bioekvivalences pētījums, lietojot zāles tukšā dūšā*

Attiecībā uz Ciclosporin IDL reģistrācijas apliecības īpašnieks argumentēja, ka bioekvivalence ir pierādīta tukšā dūšā pētījumā pie CI (80-125%). Augstākais 90% intervāla ticamības līmenis attiecībā uz  $C_{max}$ , kas ir jāņem vērā saistībā ar drošumu, ir zemāks par NTI zālēm apstiprināto līmeni (111%). Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka šie rezultāti pierāda efektivitātes ekvivalenci bez drošuma lietošana tukšā dūšā.

CHMP nepiekrīta tam, ka nepastāv drošums pie lietošanas tukšā dūšā, un neapstiprināja asimetrisku CI izmantošanu. CHMP secināja, ka lietojot zāles tukšā dūšā, bioekvivalence nav pierādīta. Bez tam, reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza nekādus datus, kas pierādītu, ka  $C_{max}$  vērtības ārpus bioekvivalences kritērijiem neizmaina zāļu efektivitāti/ drošumu salīdzinājumā ar atsaucēs zālēm.

#### *Bioekvivalence pētījums, lietojot zāles pēc ēšanas*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī norādīja, ka bioekvivalence, lietojot zāles pēc ēšanas, nav konstatēta, jo Ciclosporin IDL zāļu formas PK pārtika ietekmē daudz mazākā mērā nekā atsaucēs zāles.

CHMP piekrīta, ka ciklosporīna absorbcijas samazināto jutību pret pārtikas uzņemšanu varētu uzskatīt par priekšrocību, taču ģenēriskām zālēm ir jābūt bioekvivalentām, un ir jāpastāv iespējai tās lietot, savstarpēji aizvietojojot ar oriģinālajām zālēm, pamatojoties uz bioekvivalenci, un tas netika konstatēts. CHMP izskatīja arī reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par ciklosporīna koncentrāciju PK simulācijām attiecībā gan uz atsaucēs, gan testa zāļu atkārtotām devām gan pēc ēšanas, gan arī tukšā dūšā. Dati parādīja, ka abu formu variabilitāte, salīdzinot rezultātus pēc ēšanas un tukšā dūšā, ir daudz zemāka testa zālēm nekā atsaucēs zālēm, kaut arī zona zem līknes īpaši neatšķiras.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka ciklosporīna gadījumā sakarā ar variabilitāti pacientu starpā koncentrācijas asinīs uzraudzība ir vissvarīgākais kritērijs, lai novērstu jebkādas šaubas par sabiedrības veselību.

CHMP atzīmēja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks uzsver regulāras TDM, kas jāveic pieredzējušiem ārstiem, nepieciešamību, lai izrakstītu ciklosporīnu, taču šie argumenti nevar atsvērt nepierādītu bioekvivalenci jebkuram sastāvam, ko ierosina kā atsaucēs zāļu ģenēriskas zāles.

### **Sandimmune Optoral un Ciclosporin IDL mikroemulsiju farmaceitiskās īpašības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apkopēja iepriekšējos pētījumus, parādot, ka emulsijas pilienu izmērs un sekojoša pārtikas produktu uzņemšana ietekmē ciklosporīna uzsūkšanos tievajā zarnā, lietojot zāles orāli, un tas varētu ietekmēt zāļu farmakokinētiskos parametrus. Reģistrācijas apliecības īpašnieks salīdzināja Neoral un 3 (trīs) Ciclosporin IDL partijas. Pētījuma rezultāti parādīja, ka testa un atsaucēs zāļu emulsijas pilienu lielums ir salīdzināms, un nelielas daļiņu lielumu atšķirības varētu izskaidrot mazāku pārtikas ietekmi uz intestinālo absorbciju. Ciclosporin IDL nedaudz mazākais daļiņu lielums būtu jāuzskata par priekšrocību attiecībā uz absorbciju saistībā ar pārtikas uzņemšanu.



CHMP uzskatīja, ka daļiņu lielums nav būtisks arguments, lai apstiprinātu ciklosporīna plašāku bioekvivalences amplitūdu. Neskatoties uz to, ka tas varētu būt izskaidrojums pazeminātai pārtikas ietekmei uz zālēm, tas nesniedz papildus informāciju saistībā ar iespējamo Ciclosporin IDL kā ģenēriski bioekvivalenta atsauces zālēm apstiprināšanu.

### **Ieguvuma/ riska novērtējums**

Ciklosporīnu uzskata par NTI zālēm, un reģistrācijas apliecības īpašnieks tam ir piekritis pārskatīšanas pamatojumā.

Iesniegtie dati pierādīja, ka 90% CI attiecībā uz C<sub>max</sub> ir ārpus standarta (80-125%) pieņemšanas spektra lietojot zāles pēc ēšanas un ārpus striktākā (90-111%) pieņemšanas spektra lietojot zāles tukšā dūšā, un atbilstošā AUC vērtība pārsniedz striktāko pieņemšanas spektru, lietojot zāles pēc ēšanas. CHMP secināja, ka tā kā bioekvivalence nav skaidri pierādīta, tiek uzskatīts, ka ieguvuma/ riska attiecība ir negatīva un Ciclosporin IDL nevar rekomendēt apstiprināšanai.

Tādējādi CHMP saglabā nemainīgu savu 2009. gada 23. aprīļa atzinumu un novērtēšanas ziņojumu, ka bioekvivalence ar oriģinālajām zālēm nav pierādīta, un tiek uzskatīts, ka Ciclosporin IDL ieguvuma/ riska attiecība ir negatīva.

CHMP pieņēma galīgo negatīvo atzinumu, rekomendējot atteikt reģistrācijas apliecības piešķiršanu iesaistītajās dalībvalstīs un pārtraukt reģistrācijas apliecības darbību dalībvalstīs, kur šīs zāles pašreiz ir reģistrētas.

## ATTEIKUMA PAMATOJUMS

Ievērojot, ka

- iesnieguma aptvērums bija par ģenēriskā Ciclosporin IDL bioekvivalenci ar oriģinālajām zālēm.

Ciklosporīnu uzskata par „kritiskās devas zālēm” ar šauru terapeitisko indeksu. Bioekvivalences pierādījumi, kas atbilst šauram (90-111%) pieņemšanas kritērijam attiecībā uz AUC apstākļos „tukšā dūšā”, atbilst standarta (80-125%) pieņemšanas kritērijam attiecībā uz Cmax apstākļos „tukšā dūšā”, un neatbilst pat standarta pieņemšanas kritērijam apstākļos „pēc ēšanas”, tiek uzskatīti par neatbilstošiem, lai pamatotu secinājumu par bioekvivalences esamību.

CHMP iesaka atteikt Ciclosporin IDL reģistrācijas apliecības piešķiršanu saistītajās dalībvalstīs un pārtraukt reģistrācijas apliecības darbību dalībvalstīs, kur šīs zāles pašreiz ir reģistrētas.

### **III PIELIKUMS**

#### **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS APTURĒŠANAS ATCELŠANAS NOSACĪJUMI**

Atsauces dalībvalsts Nīderlande novērtēs jaunā bioekvivalences pētījuma datus , un, ja tālāk minētie nosacījumi tiks izpildīti, reģistrācijas apliecības apturēšanu var atcelt.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic jauns bioekvivalences pētījums zāļu lietošanai tukšā dūšā un pēc ēšanas, kurā tiek uzrādīta *Ciclosporin IDL* bioekvivalence ar ierobežotu 90% ticamības intervāla pieļaujamo intervālu (90–111%).