

ANNEX I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, APPLIKANTI / DETENTURI TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru (UE/ŻEE)</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn u kif jinghata</u>
Il-Belġju		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
Il-Belġju		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
Il-Belġju		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali
Il-Ġermanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
Il-Ġermanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
Il-Ġermanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali
L-Italja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
L-Italja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
L-Italja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali
Il-Pajjiżi l-Baxxi	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANZA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula, ratba	Użu orali
Il-Pajjiżi l-Baxxi	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANZA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula, ratba	Użu orali
Il-Pajjiżi l-Baxxi	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANZA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula, ratba	Użu orali
Spanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
Spanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
Spanja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali

<u>Stat Membru (UE/ŻEE)</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn u kif jingħata</u>
L-Isvezja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
L-Isvezja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
L-Iżvezja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali
Ir-Renju Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	Użu orali
Ir-Renju Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	Użu orali
Ir-Renju Unit		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANZA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	Użu orali

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAR-RIFJUT

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' CICLOSPORIN IDL

Ciclosporin huwa inibitur ta' calcineurin u bhala tali huwa medicina immunosoppressiva. Ciclosporin huwa indikat fit-trapjanti (pereżempju il-prevenzjoni jew it-trattament ta' rifjut ta' trapjant ta' organi solidi, it-trapjant tal-mudullun, il-marda *graft-versus-host*) u l-mard awto-immuni (pereżempju s-sindrome nefrotiku, l-artrite rewmatojde, il-psorjażi, id-dermatite atopika).

Il-prodott mediċinali ta' Referenza awtorizzat fil-Ġermanja huwa: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Ir-rizultati ewlenin mill-fajl li jappoġġa l-MAA huma riprodotti hawn taht.

Varjabbli	Sawm Stima lokali (%) għat-test / referenza (90% CI)	Mitmugħa Stima lokali (%) għat-test / referenza (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)

Fil-proċedura MRP (NL/H/1402/001-003/MR) it-tħassib ta' riskju potenzjali serju għas-saħha pubblika tqajjem minhabba r-raġunijiet li ġejjin: il-bijokwivalenza ma ntweritx bizżejjed.

Is-CHMP indirizza lista ta' mistoqsijiet lill-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u lill-grupp ta' esperti PK għall-Ħidma dwar l-Effikaċja (*Efficacy Working Party*) għall-konsultazzjoni dwar il-punti li ġejjin:

1) L-ewwel kwistjoni mqajma mis-CHMP kienet jekk għandhiex tiġi applikata firxa ta' aċċettazzjoni normali (80-125%) jew imdejqa (90-111%) għall-evalwazzjoni tal-bijokwivalenza taht kundizzjonijiet ta' sawm, meta jitqies li ciclosporin għandu jiġi kkunsidrat bhala 'medicina varjabbli hafna' b'Firxa Terapewtika Dejqa.

Il-MAH wieġeb li ciclosporin, minkejja li huwa medicina varjabbli hafna, m'għandux jiġi kkunsidrat bhala medicina b'Indiċi Terapewतिकu Dejjaq (*Narrow Therapeutic Index - NTI*) minhabba li l-evidenza klinika għal tali klassifikazzjoni hija nieqsa.

Il-klassifikazzjoni ta' ciclosporin bhala medicina NTI setgħet tiġi bbażata fuq l-avvenimenti avversi assoċjati mal-użu tagħha jew fuq l-użu konkonnittanti ta' mediċini oħrajn. L-għadd ta' avvenimenti avversi jista' jiġi assoċjat mal-varjazzjoni kbira fil-konċentrazzjonijiet fid-demmm tal-medicina ta' referenza li ssegwi jekk tittiehed irrispettivament mit-teħid tal-ikel u n-nuqqas ta' istruzzjonijiet mogħtija dwar it-teħid tal-ikel. Dan jista' jwassal għal varjazzjonijiet kbar fil-konċentrazzjonijiet tad-demmm, minhabba li ntweraw li t-teħid tal-ikel għandu effett negattiv hafna fuq l-assorbiment (sa madwar tnaqqis ta' 30% ta' C_{max} u tnaqqis ta' 15% fl-AUC) tal-prodott ta' referenza. L-effett tal-ikel fuq il-konċentrazzjonijiet fid-demmm, il-varjazzjoni kbira tal-livelli tad-demmm, u l-avvenimenti avversi li jirrizultaw jistgħu jkunu raġunijiet oħrajn għall-immarrkar tal-prodott ta' referenza bhala medicina NTI.

Fil-fehma tal-MAH anki jekk Ciclosporin kellu jiġi meqjus bhala medicina NTI, għandha tintuża l-firxa ta' aċċettazzjoni normali ta' 80-125%.

Is-CHMP qabel mal-pożizzjoni tal-grupp ta' esperti EWP PK li jekk ciclosporin jitqies bhala medicina b'indiċi terapewतिकu dejjaq, għandha tiġi applikata firxa ta' aċċettazzjoni mdejqa (90-111%) għall-AUC.

Is-CHMP irrikonoxxa li kalkolu tal-indiċi terapewtiku (IT) ma ġiex irrapporstat għal ciclosporin iżda ma qabilx mad-dikjarazzjoni tal-MAH li huwa bbażat fuq il-profil tal-avvenimenti avversi. Minhabba li ciclosporin jinghata f' dozi għoljin u għal perjodi twal ta' żmien fis-sitwazzjoni klinika tat-trapjanti, is-CHMP jirreferi għal din l-indikazzjoni għall-ġustifikazzjoni li ciclosporin huwa medicina NTI. Din il-ġustifikazzjoni hija bbażata fuq ġudizzji kliniċi, kemm minn perspettiva ta' effikaċja kif ukoll ta' sigurtà kif ġej:

- Fuq in-naħa tal-effikaċja li ma jintlahqux livelli terapewtiċi jista' jwassal għal konsegwenzi devastanti u għalhekk l-SPC jiddikjara b' mod ċar li l-monitoraġġ tal-livelli tad-demmi huwa essenzjali waqt it-trattament bi ciclosporin u meta tinbidel il-formulazzjoni.

- Il-profil tas-sigurtà ta' ciclosporin huwa kritiku wkoll. Huwa essenzjali li l-monitoraġġ terapewtiku tal-funzjonijiet tal-kliewi u tal-fwied u l-pressjoni tad-demmi bħala avvenimenti avversi jiġu rrapportati bħala komuni hafna u f' popolazzjoni tat-trapjanti jistgħu jkunu klinikament devastanti.

2) It-tieni kwistjoni mressqa mis-CHMP kienet jekk l-istess firxa ta' aċċettazzjoni (normali jew imdejqa) għandhiex tiġi applikata kemm għall-AUC kif ukoll għas-Cmax.

Il-MAH wieġeb li ma jidherx li hemm raġuni konvinċenti għaliex il-firxa (80-125%) għandha tkun differenti għal Cmax u AUC. Id-differenzi fil-Cmax tqiesu inqas importanti, minhabba li livell oġġla jinżamm biss għal perjodu qasir ta' żmien, filwaqt li AUC jirrappreżenta l-espożizzjoni totali għall-medicina, iżda kien maħsub li għandha tintuża l-firxa konvenzjonali.

Is-CHMP ikkunsidra li minhabba li ciclosporin huwa medicina NTI, it-tidjiq tal-firxa tal-Intervall ta' Fiduċja (IF) sa 90-111%, jimminimizza r-riskju ta' espożizzjoni żejda jew nieqsa. Għall-applikazzjonijiet ġeneriċi l-ebda dejta hliet il-bijokwivalenza ma giet ivvalutata u għalhekk l-approvazzjoni għandha tiġi bbażata b' fiduċja li tali riskju huwa mnaqqas għall-massimu billi titnaqqas l-IF. Din il-firxa dejqa għandha tapplika kemm għall-AUC kif ukoll għas-Cmax għaliex valuri 'l barra mill-firxa għal kwalunkwe wiehed miż-żewġ parametri jistgħu jwasslu għal konsegwenzi mhux mixtieqa ta' effikaċja u/jew sigurtà.

Fil-prova ta' bijokwivalenza bis-*'sawm'* ipprezentata, l-intervall tal-fiduċja 90% għal Cmax ma jissodisfax il-kriterji ta' aċċettazzjoni aktar stretti ta' 90-111%.

3) It-tielet punt imqajjem mis-CHMP kien jekk l-istess sett ta' rekwiżiti għandhomx jiġu applikati għall-ewalwazzjoni tal-bijokwivalenza f' kundizzjonijiet b' livell għoli ta' xaħam mitmugh.

Fil-fehma tal-MAH l-istess sett ta' rekwiżiti għandhom normalment jiġu applikati fil-każ ta' studji taħt kundizzjonijiet b' livell għoli ta' xaħam mitmugh. Għal ciclosporin IDL, ġie argumentat li minhabba li d-differenzi osservati bejn il-prodotti ta' prova u ta' referenza taħt kundizzjonijiet ta' tmigh ma kinux dovuti għall-prodott ta' prova, iżda għall-effett profond hafna tal-ikel fuq il-livelli fid-demmi tal-prodott ta' referenza, ma tqajjem l-ebda tħassib għas-sigurtà u l-oġġla limitu ta' fiduċja ta' 90% għat-tqabbil ta' Cmax (137%) kien aċċettabbli (ara 4 hawn taħt).

Il-grupp ta' esperti EWP PK ta l-parir li minhabba li ciclosporin jista' jinghata flimkien mal-ikel jew mhux mal-ikel, ir-rekwiżiti fir-rigward tal-bijokwivalenza għandhom ikunu l-istess fiż-żewġ stati, ta' sawm u ta' tmigh. Is-CHMP ikkonkluda li d-dejta tal-bijokwivalenza osservati ma kienux xierqa biex jiġu stabbiliti l-effikaċja u s-sigurtà. B' mod partikolari l-limitu ta' fiduċja ta' fuq għat-tqabbil ta' Cmax kien 'il hinn anke mill-firxa ta' aċċettazzjoni standard.

4) Ir-raba' kwistjoni mqajma mis-CHMP kienet dwar l-effett tal-ikel fuq ciclosporin.

L-SPC għal Sandimmun Optoral jippermetti l-amministrazzjoni irrispettivament mill-ikel, li jindika li l-effett tal-ikel magħruf għal ciclosporin (tnaqqis ta' madwar 26% ta' Cmax u tnaqqis ta' 15% ta' AUC) huwa meqjus bħala mhux klinikament rilevanti. Filwaqt tqies dan kollu, il-kwistjoni kienet jekk l-effett imnaqqas tal-ikel fuq il-farmakokinetiċi ta' ciclosporin ġeneriku jistax jiġu kkunsidrat aċċettabbli għal *'applikazzjoni ġenerika'*, anki fil-każ li dan jirriżulta f' nuqqas ta' konformità mal-kriterji ta' aċċettazzjoni predefiniti (perezempju 80-125%) għall-konkluzjoni tal-bijokwivalenza f' kundizzjonijiet ta' tmigh (f' dan il-każ b' IF ta' 90% għal Cmax ta' 1.09-1.37).

Il-MAH wiegħeb li l-effett imnaqqas tal-ikel fuq il-farmakokinetiċi ta' ciclosporin generiku meta mqabbel mal-formulazzjoni innovattiva jista' jitqies bħala ta' vantaġġ fuq il-prodott ta' referenza u argument konvinċenti għall-aċċettazzjoni tal-ewwel wiehed. Barra minn hekk, fil-Gwida għall-Pazjenti ta' Trapjant (Università tan-Nofisinar ta' Kalifornja-Programm tal-Kirurgija Kardjotoraciċa u tat-Trapjant tal-Frixa), huwa rakkomandat li ciclosporin jittiehed qabel l-ikel, għal assorbiment aħjar mill-istonku. Fil-prattika klinika ta' rutina, il-monitoraġġ tal-medicina terapewtika isir sabiex tigi kkontrollata u mmonitorjata s-sigurtà.

Il-grupp ta' esperti PK għall-Hidma dwar l-Effikaċja, ikkonsultat mis-CHMP, fehem li fil-prattika klinika, huwa ta' spiss rakkomandat li ciclosporin jittiehed b' mod standardizzat fir-rigward tal-ikel. Għalhekk huma taw il-parir li prodott ta' ciclosporin generiku għandu jkun bijoekwivalenti mal-prodott originatur kemm fl-istat ta' sawm kif ukoll fl-istat ta' tmigh.

Is-CHMP irrikonoxxa li l-effett tal-ikel osservat fuq Ciclosporin IDL huwa aktar baxx mill-effett fuq l-innovatur u li jista' jirrapprezenta vantaġġ għal prodott li jista' jinghata mal-ikel jew minghajr. Madankollu, fin-nuqqas ta' dejta ohra, mhuwiex possibbli li jiġi kkonfermat li taht kundizzjonijiet ta' tmigh, il-prodott ta' prova huwa bijoekwivalenti u għalhekk ikollu l-istess profil ta' effikaċja u ta' sigurtà bħal dak tal-innovatur.

Il-proċedura inkludiet spjegazzjoni orali, li fiha l-MAH ipprezentaw il-fehmiet tagħhom li:

- il-klassifikazzjoni klinika bbażata fuq l-evidenza ta' Ciclosporin bħala medicina NTI kienet għadha nieqsa, diffiċli li tigi kkalkulata, u bbażata biss fuq l-avvenimenti avversi li għalihom diġà inghatat spjegazzjoni,

- l-IF ta' 90% huwa relatat mal-effetti tal-popolazzjoni, filwaqt li fil-prattika klinika l-varjabbiltà sostanzjali intra-individwali hija kritika għal-livelli varjabbli fid-demmi ta' ciclosporin u din hija raġuni għaliex hija mmonitorjata bi plasma frekwenti permezz tal-koncentrazzjoni anke mal-marka ewlenija u dawn id-determinazzjonijiet li jitwettqu normalment jippermettu li tigi kkorreguta immedjatament id-devjazzjoni tal-10% jew 20%.

Huwa minnu li hemm dejta emergenti li tissuġġerixxi li monitoraġġ terapewtiku xieraq jista' jnaqqas radikalment l-incidenta ta' rifjut akut fir-reċipjenti de-novo u jtejjeb rifjut kroniku u effetti sekondarji f'pazjenti ta' trapjant ta' manutenzjoni, bħal fil-każ ta' ciclosporin, l-inter u intra-varjabbiltà tal-pazjenti hija fil-fatt aktar problematika mill-indiċi terapewtiku.

Is-CHMP, wara l-ispejgazzjoni orali, sab li d-dejta u l-gustifikazzjoni pprezentati ma kinux xierqa biex jikkonfermaw il-bioekwivalenza bejn it-test u l-originatur.

Is-CHMP zamm il-konkluzjoni tiegħu li l-bioekwivalenza ta' Ciclosporin IDL mal-originatur ma ntwerietx b' mod xieraq, kemm fil-kundizzjonijiet ta' tmigh kif ukoll fil-kundizzjonijiet ta' sawm.

EŻAMINAZZJONI MILL-ĠDID TAL-OPINJONI TAS-CHMP ADOTTATA FIT-23 TA' APRIL 2009

Sommarju tar-Raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid

Il-MAH iddeċida li jappella, u kkawża eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP minhabba r-raġunijiet li ġejjin:

Fl-opinjoni tal-MAH, mid-dejta ġenerata mill-istudji ta' bioekwivalenza, il-prodott ta' prova ta' ciclosporin huwa fil-firxa ta' 90%-111% għall-AUC u inqas minn 111% tar-referenza għas-Cmax fl-istudju taht kundizzjonijiet ta' sawm li jirrifletti l-parametri farmakokinetiċi minghajr l-ebda interazzjoni. L-istudju l-iehor taht kundizzjonijiet ta' tmigh wera li Ciclosporin IDL kien inqas affettwat mill-ikel mill-prodott ta' referenza Novartis Neoral. Il-MAH iddikjara li din il-kwistjoni tehtieg li tigi indirizzata mill-Awtoritajiet Regolatorji u għandha titqies meta tigi evalwata l-formulazzjoni tal-prodott ta' prova IDL, minhabba li jista' jkun li din ikollha rwol definit għall-kwistjonijiet ta' sigurtà, bl-għarfien li l-effikaċja kienet miżmuma fi kwalunkwe każ kif jidher mir-riżultati tal-AUCs.

Il-MAH qasam l-argumentazzjoni tiegħu f'2 partijiet: il-bijokwivalenza u l-bidla sigura, u l-karatteristiċi farmaċewtiċi tal-mikro emulsjonijiet ta' Sandimmune Optoral u Ciclosporin IDL

Il-bijokwivalenza u l-bidla sigura

Il-MAH ikkwota pubblikazzjoni minn *The National Kidney Foundation (Fondazzjoni Nazzjonali tal-Kliwi)* tal-1999 li tqajjem thassib dwar in-nuqqas ta' ekwivalenza għall-immunosoppressivi għat-trapjant tal-organi u introduċiet it-terminu "medicina ta' doża kritika" (*critical-dose drug*). L-awturi kkunsidraw kemm cyclosporine kif ukoll tacrolimus bhala mediċini ta' doża kritika.

Il-MAH innota li l-SPCs ta' Sandimmune u Neoral jiddikjaraw li dawn iż-żewġ prodotti mhumiex bijokwivalenti, iżda bidla bejn dawn il-prodotti hija permessa b'monitoraġġ terapewtiku xieraq tal-mediċina (*therapeutic drug monitoring - TDM*), li jindika li din hija Prattika komuni stabbilita sew tad-dożaġġ iggwidat fil-konċentrazzjonijiet tad-demem ta' ciclosporin.

Is-CHMP ikkunsidra li argumentazzjoni simili (bl-użu ta' TDM) m'għandhiex tintuża biex tiskuża kwalunkwe nuqqas ta' bijokwivalenza għal kwalunkwe prodott ġeneriku. Għandu jkun possibbli li prodott ġeneriku jintuża minflok prodott originatur mingħajr ma tittiehed xi miżura oħra. Huwa ċar li l-kwistjoni hawnhekk mhijiex problema ta' interkambjabbiltà bejn Sandimmune u l-formulazzjoni ottimizata tiegħu ta' Neoral, iżda nuqqas ta' prova ta' bijokwivalenza, minhabba li din hija proċedura ġenerika.

Il-bijokwivalenza f'kundizzjonijiet ta' sawm

Fil-każ ta' Ciclosporin IDL, il-MAH sahaq illi l-bijokwivalenza ġiet ippruvata fl-istat ta' sawm fl-IF (80-125%). Il-limitu massimu tal-intervall ta' fiduċja ta' 90% għal C_{max} , li għandu jiġi kkunsidrat għall-kwistjonijiet ta' sigurtà, huwa taħt il-limitu aċċettat, (111%) għall-prodotti NTI. Il-MAH sostna li dawn ir-riżultati urew l-effikaċja ta' ekwivalenza mingħajr kwistjonijiet ta' sigurtà fil-kundizzjonijiet ta' sawm.

Is-CHMP ma qabilx man-nuqqas ta' thassib ta' sigurtà fil-kundizzjonijiet ta' sawm u ma approvax l-użu ta' IF asimmetriċi. Is-CHMP ikkonkluda li l-bijokwivalenza ma ntwerietx fil-kundizzjonijiet ta' sawm. Barra minn hekk, il-MAH ma sottometta l-ebda dejta li turi li l-valuri C_{max} barra mill-kriterji ta' bijokwivalenza ma jibdlux il-prestazzjoni tal-effikaċja/sigurtà tal-prodott meta mqabbel mal-prodott ta' referenza.

Il-bijokwivalenza f'kundizzjonijiet ta' tmigh

Il-MAH indika wkoll li l-bijokwivalenza f'kundizzjonijiet ta' tmigh ma ntwerietx, minhabba li l-PK tal-formulazzjoni ta' Ciclosporin IDL huwa b'mod konsiderevoli inqas affettwat mill-ikel mill-prodott ta' referenza.

Is-CHMP fil-prinċipju qabel li sensitività mnaqqsa tal-assorbiment ciclosporin għall-konsum tal-ikel jista' jitqies bhala vantaġġ, madankollu prodott ġeneriku għandu jkun bijokwivalenti u għandu jkun possibbli li jintuża minflok prodott originatur fuq il-bażi tal-bijokwivalenza u dan ma ntweriex.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll id-dejta li sottometta l-MAH għas-simulazzjonijiet tal-PK ta' konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin kemm għall-prodott ta' referenza kif ukoll ta' prova ta' dożaġġ ripetut fl-istat ta' tmigh u ta' sawm. Id-dejta uriet li l-varjabbiltà ma' kull formulazzjoni bejn tmigh kontra sawm hija ferm aktar baxxa għall-mediċina ta' prova milli għal dik ta' referenza, għalkemm l-erja taħt il-kurva mhijiex wisq differenti.

Il-MAH iddikjara li fil-każ partikolari ta' ciclosporin, u minhabba varjabbiltà bejn is-sugġett, il-monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet tad-demem huwa l-kriterju l-aktar importanti għall-prevenzjoni ta' kwalunkwe kwistjoni dwar is-saħħa pubblika.

Is-CHMP innota li l-MAH enfasizza l-htieġa għal TDM ta' rutina u minn tobbja b'esperjenza biex jippreskrivu ciclosporin, iżda dawn l-argumenti ma setgħux ipattu għal kwalunkwe nuqqas ta' bijokwivalenza għal kwalunkwe kompost li qiegħed jiġi propost bhala ġeneriku tal-prodott ta' referenza.

Karatteristiċi farmaċewtiċi ta' mikro emulsjonijiet ta' Sandimmune Optoral u Ciclosporin IDL

Il-MAH ġabar fil-qosor studji preċedenti li juru li d-daqs tal-qtar tal-emulsjoni u teħid konkormittanti tal-ikel għandhom effett fuq l-assorbiment ta' ciclosporin mill-musrana ż-żghira meta jingħata b' mod orali, li jista' jkollu influwenza fuq il-parametri farmakokinetiċi tal-mediċini. Il-MAH qabbel Neoral u 3 lottijiet ta' Ciclosporin IDL. Bħala riżultat, id-daqs tal-qtar tal-emulsjoni tal-prova u tar-referenza huma simili u d-differenza żghira tad-daqs tal-partikoli tista' tispjega l-impatt iktar baxx tal-ikel fuq l-assorbiment intestinali. Daqs kemmxejn iżgħar tal-partiċelli ta' Ciclosporin IDL għandu jittqies bħala vantaġġ għall-assorbiment rigward it-teħid tal-ikel.

Is-CHMP ikkunsidra li d-daqs tal-partikoli mhuwiex argument rilevanti għall-aċċettazzjoni ta' firxa usa ta' bijoekwivalenza għal ciclosporin. Għalkemm din tista' tkun l-ispjegazzjoni tal-effett imnaqqas tal-ikel tal-prodott, ma għandha tiżdied l-ebda informazzjoni addizzjonali dwar li Ciclosporin IDL li jista' jiġi approvat bħala bijoekwivalent ġeneriku għal prodott ta' referenza.

Valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji

Ciclosporin huwa meqjus bħala mediċina NTI, u l-MAH aċċetta dan fir-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid.

Id-dejta sottomessa uriet li l-IF ta' 90% għal C_{max} kien barra mill-firxa ta' aċċettazzjoni rikonoxxuta (80-125%) fl-istat mitmugħ u barra firxa ta' aċċettazzjoni idjaq (90-111%) fl-istat ta' sawm u l-valur rispettiv għal AUC jaqbeż il-firxa ta' aċċettazzjoni idjaq fl-istat mitmugħ.

Is-CHMP ikkonkluda li, l-bioekwivalenza ma ntwerietx b' mod sodisfaċenti, il-proporzjon tal-benefiċċji/riskji huwa meqjus bħala negattiv u Ciclosporin IDL ma jistax jiġi rakkomandat għal approvazzjoni.

Għalhekk is-CHMP iżomm l-opinjoni u r-rapport ta' valutazzjoni datat it-23 ta' April 2009 tiegħu li l-bioekwivalenza mal-oriġinatur ma ntwerietx u l-proporzjon tal-benefiċċji/riskji ta' Ciclosporin IDL huwa meqjus bħala negattiv.

Is-CHMP adotta opinjoni negattiva finali li tirrakkomanda r-rifjut tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-Istati Membri Kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fejn il-prodott huwa awtorizzat bħalissa.

RAĠUNIJIET GHAR-RIFJUT

Billi

- l-Ambitu ta' Referenza kien dwar il-bijoeqwivalenza (BE) ta' Ciclosporin IDL generiku mal-originatur.

Ciclosporin huwa kkunsidrat bhala 'medicina ta' doza kritika' b'indici terapewtiku dejjaq. L-evidenza għall-bijoeqwivalenza, li tissodisfa l-kriterji ta' aċċettazzjoni dojq (90-111%) għal AUC taht kundizzjonijiet ta' sawm, tissodisfa l-kriterji ta' aċċettazzjoni standard (80-125%) għal Cmax fl-istat sajjem, u tonqos milli jissodisfa anke l-kriterji ta' aċċettazzjoni standard fl-istat ta' tmigh, hija kkunsidrata bhala mhux xierqa sabiex tappogga konkluzjoni ta' bijoeqwivalenza.

Is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istati Membri Kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għal Ciclosporin IDL fejn il-prodott huwa awtorizzat bhalissa.

ANNEX III

**KUNDIZZJONIJIET GHAT-TNEHHIJA TAS-SOSPENSJONI TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

L-Istat Membru ta' Referenza, l-Olanda, sejjer jevalwa dejta minn studju ġdid ta' bijoekwivalenza u, jekk il-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati, is-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq tista' titneħħa.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jagħmel studju ta' bijoekwivalenza ġdid f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta u stonku mimli li juri l-bioekwivalenza ta' Ciclosporin IDL taħt medda ta' aċċettazzjoni ristretta (90-111%) għas-CI ta' 90%.