

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SILY LIEKOV, SPÔSOBOV PODÁVANIA,
ŽIADATEĽOV A DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH
ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Belgicko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie
Belgicko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie
Nemecko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Nemecko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie
Nemecko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie
Taliansko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Taliansko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie
Taliansko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie
Holandsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCÚZSKO		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	mäkká kapsula	perorálne použitie
Holandsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCÚZSKO		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	mäkká kapsula	perorálne použitie
Holandsko	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCÚZSKO		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	mäkká kapsula	perorálne použitie
Španielsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Španielsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie
Švédsko		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie
Veľká Británia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	perorálne použitie
Veľká Británia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	perorálne použitie
Veľká Británia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCÚZSKO	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	perorálne použitie

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU CICLOSPORIN IDL

Ciklosporín je kalcineurínový inhibítor a ako taký pôsobí ako imunosupresívny liek. Ciklosporín je indikovaný pri transplantácii (napríklad prevencia alebo liečba odvrhnutia transplantovaného solídneho orgánu, transplantátu kostnej drene, ochorenia štep-versus-hostiteľ) a autoimunitných ochoreniach (napríklad nefrotický syndróm, reumatoidná artritída, psoriáza, atopická dermatitída). Referenčným liekom, ktorý je schválený v Nemecku, je: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Ďalej sú uvedené kľúčové výsledky z dokumentácie podporujúcej žiadosť o povolenie na uvedenie na trh.

Premenná	Užívanie lieku nalačno Odhad bodu (%) pre testovaný/referenčný liek (90 % interval spoľahlivosti)	Užívanie lieku po jedle Odhad bodu (%) pre testovaný/referenčný liek (90 % interval spoľahlivosti)
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 vzájomného uznávania (NL/H/1402/001-003/MR) sa objavila výhrada týkajúca sa potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie, a to z týchto dôvodov: bioekvivalencia sa dostatočne nedokázala.

Výbor CHMP poslal na konzultáciu držiteľovi povolenia na uvedenie na trh a odbornej podskupine pre farmakokinetiku Pracovnej skupiny pre účinnosť zoznam otázok týkajúci sa týchto bodov:

1) Prvá otázka vznesená výborom CHMP sa týkala toho, či sa má na určenie bioekvivalencie v podmienkach užívania lieku nalačno aplikovať normálny (80 – 125 %) alebo zúžený (90 – 111 %) rozsah prijateľnosti vzhľadom na to, že ciklosporín sa má považovať za veľmi variabilný liek s úzkym terapeutickým rozsahom.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh odpovedal, že napriek tomu, že ciklosporín je veľmi variabilný liek, nemá sa považovať za liek s úzkym terapeutickým indexom, pretože chýba klinický dôkaz pre takúto klasifikáciu.

Klasifikácia ciklosporínu ako lieku s úzkym terapeutickým indexom mohla vzniknúť na základe nežiaducich udalostí spojených s jeho používaním alebo so súbežným používaním iných liekov. Množstvo nežiaducich udalostí môže súvisieť s veľkou variabilitou krvných koncentrácií referenčného lieku, ktoré vzniknú, keď sa liek užíva bez ohľadu na príjem jedla a chýbajú pokyny o prijme jedla. Výsledkom môžu byť veľké výkyvy koncentrácie lieku v krvi, pretože je dokázané, že príjem jedla má veľmi negatívny vplyv na absorpciu (približne až 30 % zníženie C_{max} a 15 % zníženie AUC) referenčného produktu. K ďalším dôvodom vedúcim k označeniu referenčného produktu ako lieku s úzkym terapeutickým indexom by mohol patriť vplyv jedla na krvné koncentrácie, veľká variabilita krvných hladín a výsledné nežiaduce udalosti.

Podľa názoru držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aj v prípade, že sa ciklosporín považuje za liek s úzkym terapeutickým indexom, má sa použiť normálny rozsah prijateľnosti 80 – 125 %.

Výbor CHMP súhlasil s postojom odbornej podskupiny pre farmakokinetiku Pracovnej skupiny pre účinnosť, že ak sa ciklosporín považuje za liek s úzkym terapeutickým indexom, má sa pre AUC aplikovať zúžený (90 – 111 %) rozsah prijateľnosti.

Výbor CHMP uznal, že v prípade ciklosporínu nebol hlásený výpočet terapeutického indexu, ale nesúhlasil s tvrdením držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, že je založený na profile nežiaducich udalostí.

Keďže ciklosporín sa v klinických podmienkach transplantácie podáva vo vysokých dávkach a dlhodobo, výbor CHMP sa odvoláva na túto indikáciu na odôvodnenie klasifikácie ciklosporínu ako lieku s úzkym terapeutickým indexom. Toto odôvodnenie je založené na klinických posudkoch z pohľadu účinnosti a bezpečnosti:

- Pokiaľ ide o účinnosť, nedosiahnutie terapeutických hladín môže viesť k ničivým dôsledkom, a preto sa v súhrne charakteristických vlastností lieku jasne uvádza, že počas liečby ciklosporínom a pri prechode na inú farmaceutickú zmes je veľmi dôležité sledovať krvné hladiny.
- Profil bezpečnosti ciklosporínu je tiež veľmi dôležitý. Počas liečby je veľmi dôležité sledovať funkciu obličiek a pečene a krvný tlak, pretože nežiaduce udalosti sú hlásené ako veľmi časté a v prípade populácie pacientov po transplantácii môžu byť klinicky zničujúce.

2) Druhá otázka vznesená výborom CHMP sa týkala toho, či sa má pre AUC a C_{max} použiť rovnaký rozsah prijateľnosti (normálny alebo zúžený).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh odpovedal, že neexistuje presvedčivý dôvod, prečo by mal byť rozsah (80 – 125 %) pre C_{max} iný ako pre AUC. Rozdiely v C_{max} sa považovali za menej dôležité, pretože maximálna hladina sa udrží len krátky čas, kým AUC predstavuje celkovú expozíciu lieku, ale predpokladá sa, že by sa mal použiť konvenčný rozsah.

Výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na to, že ciklosporín je liek s úzkym terapeutickým indexom, zúženie rozsahu intervalu spoľahlivosti na 90 – 111 % by minimalizovalo riziko nadmernej alebo nedostatočnej expozície. V prípade žiadostí o generický liek sa hodnotia len údaje o bioekvivalencii, a preto by sa schválenie malo uskutočniť s istotou, že takéto riziko je maximálne znížené zúžením intervalu spoľahlivosti. Tento úzky rozsah by sa mal aplikovať na aj AUC, aj na C_{max}, pretože hodnoty mimo tohto rozsahu pre ktorýkoľvek z oboch parametrov môžu viesť k nežiaducemu ovplyvneniu účinnosti a/alebo bezpečnosti.

V predloženej štúdií bioekvivalencie skúmajúcej užívanie lieku nalačno 90 % interval spoľahlivosti pre C_{max} nespĺňa užšie 90 – 111 % kritériá prijateľnosti.

3) Tretí bod vznesený výborom CHMP sa týkal toho, či sa má uplatniť rovnaký súbor požiadaviek pri určovaní bioekvivalencie v podmienkach užívania lieku po jedle s vysokým obsahom tuku.

Podľa názoru držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh sa má v prípade štúdií skúmajúcich podmienky užívania lieku po jedle s vysokým obsahom tuku zvyčajne uplatňovať rovnaký súbor požiadaviek. Pokiaľ ide o liek Ciclosporin IDL, argumentovalo sa, že vzhľadom na to, že rozdiely pozorované medzi testovaným a referenčným produktom v podmienkach užívania lieku po jedle neboli zapríčinené testovaným produktom, ale veľmi silným vplyvom jedla na krvné hladiny referenčného produktu, nevznikli žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti a horný 90 % limit spoľahlivosti pre porovnanie C_{max} (137 %) je prijateľný (pozri 4. bod uvedený ďalej).

Odborná podskupina pre farmakokinetiku Pracovnej skupiny pre účinnosť odporučila, že vzhľadom na to, že sa ciklosporín môže užívať s jedlom alebo bez jedla, požiadavky týkajúce sa bioekvivalencie by mali byť rovnaké v podmienkach užívania lieku nalačno aj po jedle. Výbor CHMP dospel k záveru, že zistené údaje o bioekvivalencii neboli dostatočné na stanovenie účinnosti a bezpečnosti. Najmä horný limit spoľahlivosti pre porovnanie C_{max} bol dokonca mimo štandardného rozsahu prijateľnosti.

4) Štvrtá otázka vznesená výborom CHMP sa týkala vplyvu jedla na ciklosporín.

Súhrn charakteristických vlastností lieku Sandimmun Optoral povoľuje podávanie lieku bez ohľadu na jedlo, z čoho vyplýva, že známy vplyv jedla na ciklosporín (približne 26 % zníženie C_{max} a 15 % zníženie AUC) sa nepovažuje za klinicky významný. Vzhľadom na túto skutočnosť sa objavila otázka, či sa znížený vplyv jedla na farmakokinetiku generického ciklosporínu môže považovať za prijateľný pre využívanie generického lieku, dokonca aj v prípade, ak bude viesť k nedodržaniu definovaných kritérií prijateľnosti (napr. 80 – 125 %) pre vyvodenie záveru o bioekvivalencii v podmienkach užívania lieku po jedle (v tomto prípade s 90 % intervalom spoľahlivosti pre C_{max} 1,09 – 1,37).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh odpovedal, že znížený vplyv jedla na farmakokinetiku generického ciklosporínu v porovnaní s novou zmesou sa môže považovať za výhodu oproti referenčnému produktu a za silný argument pre prijatie generického lieku. V príručke pre pacientov po transplantácii (Univerzita južnej Kalifornie – program kardiotorakálnej chirurgie a transplantácie pankreasu) sa okrem toho odporúča užívať ciklosporín pred jedlom pre lepšiu absorpciu v žalúdku. Na kontrolu a sledovanie bezpečnosti sa v bežnej klinickej praxi vykonáva terapeutické sledovanie lieku.

Odborná podskupina pre farmakokinetiku Pracovnej skupiny pre účinnosť po konzultácii s výborom CHMP pochopila, že v klinickej praxi sa ciklosporín často odporúča užívať štandardizovaným spôsobom vo vzťahu k jedlu. Preto odporučila, že generický produkt obsahujúci ciklosporín musí byť bioekvivalentný s pôvodným produktom v podmienkach užívania lieku nalačno aj po jedle.

Výbor CHMP uznal, že vplyv jedla zistený v prípade lieku Ciclosporin IDL je menší ako vplyv na nový liek a že to môže predstavovať výhodu pre produkt, ktorý sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Keďže však chýbajú ďalšie údaje, nie je možné potvrdiť, že testovaný produkt v podmienkach užívania lieku po jedle je bioekvivalentný, a preto bude mať rovnaký profil účinnosti a bezpečnosti ako nový liek.

Postup zahŕňal ústne vysvetlenie, na ktorom držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil svoje názory, že:

- klasifikácia lieku Ciclosporin ako lieku s úzkym terapeutickým indexom založená na klinickom dôkaze stále chýba, je ťažko zistiteľná a vychádza len z nežiaducich udalostí, ktoré už boli vysvetlené,
- 90 % interval spoľahlivosti sa vzťahuje na účinky v populácii, kým v klinickej praxi je intraindividuálna variabilita látok veľmi dôležitá pre variabilné krvné hladiny ciklosporínu, čo je dôvod, prečo sa často sleduje na základe koncentrácií v plazme dokonca aj v prípade značkového lieku, a tieto bežne vykonávané zistenia umožnia ihneď napraviť odchýlku 10 % alebo 20 %.

Objavujú sa údaje, z ktorých vyplýva, že náležité terapeutické sledovanie skutočne môže výrazne znížiť výskyt akútneho odvrhnutia orgánov príjemcami de-novo a zlepšiť chronické odvrhnutie a sekundárne účinky pri udržiavacej liečbe pacientov po transplantácii, pokiaľ ide o ciklosporín, pričom interindividuálna a intraindividuálna variabilita pacientov je v podstate problematickejšia ako terapeutický index.

Výbor CHMP po ústnom vysvetlení zistil, že uvedené údaje a odôvodnenie neboli dostatočné na potvrdenie bioekvivalencie medzi testovaným a pôvodným liekom.

Výbor CHMP trval na svojom závere, že bioekvivalencia lieku Ciclosporin IDL s pôvodným liekom sa dostatočne nepreukázala v podmienkach užívania lieku po jedle ani nalačno.

OPĀTOVNÉ PRESKÚMANIE STANOVISKA VÝBORU CHMP PRIJATÉHO 23. APRÍLA 2009

Súhrn dôvodov na preskúmanie

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa rozhodol, že požiadá o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP a začalo sa konanie z týchto dôvodov:

Podľa názoru držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh je testovaný produkt obsahujúci ciklosporín na základe údajov získaných zo štúdií bioekvivalencie v rozsahu 90 % – 111 % pre AUC a menej ako 111 % referenčného produktu pre C_{max} v štúdiu skúmajúcej podmienky užívania lieku nalačno, čo odzrkadľuje farmakokinetické parametre bez akejkoľvek interakcie. Ďalšia štúdia skúmajúca podmienky užívania lieku po jedle dokázala, že liek Ciclosporin IDL je menej ovplyvnený jedlom ako referenčný produkt Novartis Neoral. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že táto otázka vyžaduje riešenie regulačných úradov a má sa zohľadniť pri hodnotení testovanej produktovej zmesi IDL, pretože by to mohlo zohrať definitívnu úlohu pri otázkach bezpečnosti viediac, že účinnosť sa zachovala v každom prípade, ako to vyplýva z výsledkov AUC.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh rozdelil svoju argumentáciu na 2 časti: a) zámena bioekvivalencie a bezpečnosti a b) farmaceutické vlastnosti mikroemulzií Sandimmune Optoral a Ciclosporin IDL.

Bioekvivalencia a bezpečný prechod

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh citoval publikáciu *Národnej nadácie pre obličky* z roku 1999, ktorá vyvolala obavy týkajúce sa neekvivalencie imunosupresív na transplantovaný orgán, a zaviedol výraz „liek s kritickou dávkou“. Autori považovali ciklosporín a takrolimus za lieky s kritickou dávkou.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poznamenal, že súhrny charakteristických vlastností pre lieky Sandimmune a Neoral uvádzajú, že tieto dva produkty nie sú bioekvivalentné, ale zámena týchto produktov je povolená pri náležitom terapeutickom sledovaní lieku, z čoho vyplýva, že dávkovanie ciklosporínu na základe koncentrácie v krvi je zavedená bežná prax.

Výbor CHMP usúdil, že na ospravedlnenie akejkoľvek neúspešnej bioekvivalencie pre akýkoľvek generický produkt sa musí použiť podobná argumentácia (pomocou terapeutického sledovania lieku). Generický produkt by mal byť zameniteľný s pôvodným produktom bez akýchkoľvek dodatočných opatrení. Problémom zjavne nie je zameniteľnosť lieku Sandimmune a jeho optimalizovanej zmesi Neoral, ale neprítomnosť dôkazu o bioekvivalencii, pretože toto je postup pre generický liek.

Bioekvivalencia v podmienkach užívania lieku nalačno

V prípade lieku Ciclosporin IDL držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh argumentoval, že sa dokázala bioekvivalencia v stave užívania lieku nalačno pri intervale spoľahlivosti (80 – 125 %). Horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti pre C_{max} , ktorý by sa mal považovať za problém bezpečnosti, je pod akceptovaným limitom (111 %) pre produkty s úzkym terapeutickým indexom. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vyhlásil, že tieto výsledky dokazujú rovnakú účinnosť bez problému bezpečnosti v podmienkach užívania lieku nalačno.

Výbor CHMP nesúhlasil s neprítomnosťou výhrad týkajúcich sa bezpečnosti v podmienkach užívania lieku nalačno a neschválil použitie asymetrických intervalov spoľahlivosti. Výbor CHMP dospel k záveru, že bioekvivalencia sa nedokázala v podmienkach užívania lieku nalačno. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navyše nepredložil žiadne údaje dokazujúce, že hodnoty C_{max} mimo kritérií bioekvivalencie nemenia účinnosť/bezpečnosť produktu v porovnaní s referenčným produktom.

Bioekvivalencia v podmienkach užívania lieku po jedle

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež uviedol, že bioekvivalencia v podmienkach užívania lieku po jedle sa nedokázala, pretože farmakokinetika zmesi Ciclosporin IDL je oveľa menej ovplyvnená jedlom ako referenčný produkt.

Výbor CHMP v podstate súhlasil s tým, že znížená citlivosť absorpcie ciklosporínu na príjem jedla by sa mohla považovať za výhodu, ale generický produkt by mal byť bioekvivalentný a zameniteľný s pôvodným produktom na základe bioekvivalencie a to sa nedokázalo.

Výbor CHMP vzal tiež do úvahy údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na modelovanie farmakokinetiky ciklosporínových koncentrácií pri opakovanom dávkovaní referenčného a testovaného produktu v stave užívania lieku po jedle a nalačno. Z údajov vyplýva, že variabilita každej zmesi medzi podmienkami užívania lieku nalačno v porovnaní s podmienkami užívania lieku po jedle je oveľa menšia v prípade testovaného lieku ako referenčného lieku, hoci oblasť pod krivkou nie je veľmi odlišná.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že najmä v prípade ciklosporínu, a vzhľadom na interindividuálnu variabilitu, je sledovanie krvných koncentrácií najdôležitejšie kritérium na zabránenie akéhokoľvek problému verejného zdravia.

Výbor CHMP poznamenal, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zdôraznil potrebu bežného terapeutického sledovania lieku a predpisovanie ciklosporínu skúsenými lekármi, ale tieto argumenty nemohli vyvážiť neprítomnosť bioekvivalencie pre akúkoľvek zlúčeninu navrhnutú ako generikum referenčného produktu.

Farmaceutické vlastnosti mikroemulzií Sandimmune Optoral a Ciclosporin IDL

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zhrnul predchádzajúce štúdie dokazujúce, že veľkosť emulzných kvapôčok a súbežný príjem jedla majú vplyv na absorpciu ciklosporínu z tenkého čreva po perorálnom podaní, čo môže mať vplyv na farmakokinetické parametre lieku. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh porovnal liek Neoral a 3 šarže lieku Ciclosporin IDL. Veľkosť emulzných kvapôčok testovaného a referenčného produktu je porovnateľná a malý rozdiel veľkosti častíc by mohol vysvetliť menší vplyv jedla na absorpciu v čreve. Trochu menšia veľkosť častíc lieku Ciclosporin IDL by sa mala považovať za výhodu pre absorpciu týkajúcu sa príjmu jedla.

Výbor CHMP usúdil, že veľkosť častíc nie je významný argument pre prijatie širšieho rozsahu bioekvivalencie pre ciklosporín. Hoci sa tým môže vysvetliť znížený vplyv jedla na produkt, neprináša to ďalšie informácie týkajúce sa lieku Ciclosporin IDL, ktorý by sa mohol schváliť ako generický bioekvivalent referenčného produktu.

Posúdenie prínosu a rizika

Ciklosporín sa považuje za liek s úzkym terapeutickým indexom a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh to v odôvodnení preskúmania akceptoval.

Predložené údaje dokázali, že 90 % interval spoľahlivosti pre C_{max} je mimo štandardného (80-125%) rozsahu prijateľnosti v stave užívania lieku po jedle a mimo zúženého (90-111%) rozsahu prijateľnosti v stave užívania lieku nalačno a príslušná hodnota pre AUC presahuje zúžený rozsah prijateľnosti v stave užívania lieku po jedle.

Výbor CHMP dospel k záveru, že bioekvivalencia sa dostatočne nepreukázala, pomer prínosu a rizika sa považuje za negatívny a schválenie lieku Ciclosporin IDL sa nemôže odporučiť.

Výbor CHMP preto trvá na svojom stanovisku a správe o hodnotení z 23. apríla 2009, že bioekvivalencia s pôvodným liekom sa nedokázala a pomer prínosu a rizika lieku Ciclosporin IDL sa považuje za negatívny.

Výbor CHMP prijal konečné negatívne stanovisko odporúčajúce zamietnutie povolenia na uvedenie lieku na trh v príslušných členských štátoch a dočasné zrušenie povolenia na uvedenie lieku na trh tam, kde je produkt v súčasnosti schválený.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

Keďže

- dôvodom tohto konania bola bioekvivalencia generického lieku Ciclosporin IDL s pôvodným liekom;

Ciklosporín sa považuje za liek s kritickou dávkou a s úzkym terapeutickým indexom. Dôkaz bioekvivalencie, ktorý spĺňa úzke (90 – 111 %) kritériá prijateľnosti pre AUC v podmienkach užívania lieku nalačno, spĺňa štandardné (80 – 125 %) kritériá prijateľnosti pre C_{max} v stave užívania lieku nalačno, no vôbec nespĺňa štandardné kritériá prijateľnosti v stave užívania lieku po jedle, sa považuje za nedostatočný na podporu záveru o bioekvivalencii.

Výbor CHMP odporučil v príslušných členských štátoch zamietnuť vydanie povolení na uvedenie na trh a dočasne zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre liek Ciclosporin IDL tam, kde je tento produkt v súčasnosti schválený.

PRÍLOHA III

**PODMIENKY NA ODVOLANIE DOČASNÉHO ZRUŠENIA ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII**

Referenčný členský štát, Holandsko, vyhodnotí údaje z novej štúdie bioekvivalencie, a keď budú splnené nasledujúce podmienky, môže sa odvolať dočasné zastavenie rozhodnutia o registrácii.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii by mal vykonať novú štúdiu bioekvivalencie v podmienkach užívania lieku nalačno a po jedle, ktorá by preukázala bioekvivalenciu lieku Ciclosporin IDL v zúženom rozsahu prijateľnosti (90 – 111 %) pre 90 % IS.