

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba
Belgija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba
Nemčija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Nemčija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba
Nemčija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba
Italija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba
Nizozemska	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula, mehka	peroralna uporaba
Nizozemska	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula, mehka	peroralna uporaba
Nizozemska	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIJA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula, mehka	peroralna uporaba
Španija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Španija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba
Švedska		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Švedska		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba
Švedska		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba
Združeno kraljestvo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsula	peroralna uporaba
Združeno kraljestvo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsula	peroralna uporaba
Združeno kraljestvo		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsula	peroralna uporaba

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA CICLOSPORIN IDL

Ciklosporin je zaviralec kalcinevrina in zaradi tega imunosupresivno zdravilo. Ciklosporin je indiciran pri presaditvah (npr. preprečevanje ali zdravljenje zavrnitve presaditve trdnega organa, presaditve kostnega mozga, boleznih presadka proti gostitelju) ter avtoimunskih boleznih (npr. nefrotski sindrom, revmatski artritis, psoriaza, atopični dermatitis).

Referenčno zdravilo, odobreno v Nemčiji, je: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Ključni rezultati iz dokumentacije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, so prikazani v nadaljevanju.

Spremenljivka	Tešči preiskovanci Točkovna ocena (%) za preskus/referenco (90-odstotni interval zaupanja)	Netešči preiskovanci Točkovna ocena (%) za preskus/referenco (90-odstotni interval zaupanja)
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 postopku z medsebojnim priznavanjem (NL/H/1402/001-003/MR) se je pojavil zadržek zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje zaradi sledečega vzroka: biološka enakovrednost ni bila zadostno dokazana.

CHMP je posredoval seznam vprašanj imetniku dovoljenja za promet z zdravilom in strokovni skupini za farmakokinetiko pri delovni skupini za učinkovitost zaradi posvetovanja o naslednjih točkah:

1) Prvo vprašanje CHMP je bilo, ali je treba pri vrednotenju biološke enakovrednosti pri teščih preiskovancih uporabiti običajni (80–125 %) ali ožji (90–111%) razpon sprejemljivosti, glede na to, da se ciklosporin šteje za „zelo variabilno zdravilo“ z ozkim terapevtskim razponom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril, da ciklosporina kljub uvrstitvi med zelo variabilna zdravila ne moremo šteti za zdravilo z ozkim terapevtskim indeksom (NTI), ker kliničnih dokazov za takšno uvrstitev ni.

Uvrstitev ciklosporina med zdravila NTI lahko temelji na neželenih dogodkih, ki so povezani z njegovo uporabo ali sočasno uporabo z drugimi zdravili.

Število neželenih dogodkov je lahko povezano z veliko variacijo koncentracij referenčnega zdravila v krvi, ki bo sledila vnosu zdravila ne glede na vnos hrane in odsotnost navodila o vnosu hrane. To lahko povzroči bistvena nihanja koncentracij v krvi, ker je bilo dokazano, da ima vnos hrane zelo negativen učinek na absorpcijo (do približno 30-odstotno zmanjšanje vrednosti C_{max} in 15-odstotno zmanjšanje vrednosti AUC) referenčnega zdravila. Drugi razlogi za označevanje referenčnega zdravila za zdravilo NTI so lahko učinek hrane na koncentracije v krvi, velika variacija ravni v krvi in posledični neželeni dogodki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je treba ob uvrstitvi zdravila Ciclosporin med zdravila NTI uporabiti običajni razpon sprejemljivosti 80–125 %.

CHMP se je strinjal s strokovno skupino za farmakokinetiko pri delovni skupini za učinkovitost, da je treba ob uvrstitvi ciklosporina med zdravila z ozkim terapevtskim indeksom za AUC uporabiti ožji (90–111 %) razpon sprejemljivosti.

CHMP ugotavlja, da izračun terapevtskega indeksa (TI) za ciklosporin še ni objavljen, vendar se ne strinja z izjavo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da izračun temelji na profilu neželenih učinkov.

Ker se ciklosporin daje v velikih odmerkih in za daljša časovna obdobja v kliničnem okolju presaditev, CHMP šteje to indikacijo za utemeljitev uvrstitve ciklosporina med zdravila NTI. Ta utemeljitev temelji na klinični presoji z vidika učinkovitosti in varnosti, in sicer:

- Kar se tiče učinkovitosti ima lahko neuspešno doseganje terapevtskih ravni hude posledice, zato povzetek glavnih značilnosti zdravila jasno določa, da je med zdravljenjem s ciklosporinom in pri prehodu na drugo formulacijo ključno spremljanje ravni v krvi.
- Varnostni profil ciklosporina je tudi kritičen. Terapevtsko spremljanje delovanja ledvic in jeter ter krvnega tlaka je ključno, saj so zelo pogosti neželeni učinki, ki imajo v populaciji bolnikov po presaditvah lahko hude klinične posledice.

2) Drugo vprašanje CHMP je bilo, ali je treba za vrednosti AUC in Cmax uporabiti enak razpon sprejemljivosti (bodisi običajni bodisi ožji).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril, da ni prepričljivega razloga, da se razpon (80–125 %) pri vrednostih Cmax in AUC razlikuje. Razlike v vrednosti Cmax so se štete za manj pomembne, ker najvišja koncentracija traja zelo kratek čas, vrednost AUC pa predstavlja celotno izpostavljenost zdravilu, vendar je predlagatelj menil, da je treba uporabiti običajni razpon.

Ker je ciklosporin zdravilo NTI, je CHMP menil, da bi zoženje intervala zaupanja na 90–111 % zmanjšalo tveganje prekomerne ali premajhne izpostavljenosti. Pri generičnih vlogah se vrednoti le biološka enakovrednost, zato je treba z zoženjem intervala zaupanja zagotoviti, da odobritev temelji na zaupanju, da je takšno tveganje čim manjše. Ožji razpon mora veljati za vrednosti AUC in Cmax, saj lahko vrednosti izven razponov obeh parametrov povzročijo neželene posledice v zvezi z učinkovitostjo ali varnostjo ali obojim.

V preskušanju biološke enakovrednosti pri težčih preiskovancih 90-odstotni interval zaupanja za vrednost Cmax ne dosega ožjega merila sprejemljivosti 90–111 %.

3) Tretje vprašanje CHMP je bilo, ali je treba uporabiti enak nabor zahtev za vrednotenje biološke enakovrednosti pri preiskovancih s prehrano z veliko vsebnostjo maščob.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je treba pri preučevanju preiskovancev s prehrano z veliko vsebnostjo maščob uporabiti enake zahteve. Za zdravilo Ciclosporin IDL so utemeljevali, da razlike, ki so bile opažene med preskusnim in referenčnim zdravilom pri neteščih preiskovancih, niso posledica preskusnega zdravila, ampak zaradi zelo izrazitega učinka hrane na ravni referenčnega zdravila v krvi, zato ni varnostnih zadržkov in je za primerjavo vrednosti Cmax sprejemljiva zgornja meja vrednost 90-odstotnega intervala zaupanja (137 %) (glejte razdelek 4 v nadaljevanju).

Strokovna skupina za farmakokinetiko pri delovni skupini za učinkovitost je menila, da se ciklosporin lahko daje s hrano ali brez nje, vendar so zahteve v zvezi z biološko enakovrednostjo enake pri težčih in neteščih preiskovancih. CHMP je menil, da pridobljeni podatki o biološki enakovrednosti ne zadostujejo za dokaz učinkovitosti in varnosti. Izven standardnega razpona sprejemljivosti je bila predvsem zgornja meja intervala zaupanja za primerjavo vrednosti Cmax.

4) Četrto vprašanje CHMP je bilo o učinku hrane na ciklosporin.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sandimmun Optoral dovoljuje dajanje ne glede na hrano, kar kaže, da se znani učinek hrane na ciklosporin (zmanjšanje vrednosti Cmax za približno 26 % in zmanjšanje vrednosti AUC za 15 %) šteje za klinično nepomembnega. Ob upoštevanju tega je bilo postavljeno vprašanje, ali je zmanjšan učinek hrane na farmakokinetiko generičnega ciklosporina lahko sprejemljiv za „generično vlogo“, čeprav v tem primeru to pomeni neskladnost z vnaprej opredeljenim kriterijem sprejemljivosti (npr. 80–125 %) biološke enakovrednosti pri neteščih preiskovancih (v tem primeru z 90-odstotnim intervalom zaupanja za vrednost Cmax, ki znaša 1,09–1,37).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoril, da se zmanjšan učinek hrane na farmakokinetiko generičnega ciklosporina v primerjavi s formulacijo inovatorskega zdravila lahko šteje kot prednost generičnega zdravila in pomemben argument za njegovo sprejetje. Poleg tega se v dokumentu Priročnik za bolnike o presaditvah (Transplant Patient Guide) (Univerza Južne Kalifornije – Program za kardiorakalni kirurški poseg in presaditev trebušne slinavke (University of Southern California – Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program)) priporoča, da se ciklosporin jemlje pred obroki zaradi boljše absorpcije v želodcu. V klinični rutinski praksi se izvaja terapevtsko spremljanje zdravil, da se nadzira in spremlja varnost zdravila.

Strokovna skupina za farmakokinetiko pri delovni skupini za učinkovitost, s katero se je posvetoval CHMP, je razumela, da se v klinični praksi pogosto priporoča standardizirano jemanje ciklosporina glede na hrano. Zato je menila, da mora biti generični ciklosporin biološko enakovreden z originatorskim zdravilom tako pri teščih kot pri neteščih bolnikih.

CHMP je ugotovil, da je pri zdravilu Ciclosporin IDL ugotovljeni učinek hrane manjši kot pri inovatorskem zdravilu in da lahko predstavlja prednost za zdravilo, ki se lahko daje s hrano ali brez nje. Ker pa ni drugih podatkov, ni možno potrditi, da je pri neteščih preiskovancih preskusno zdravilo biološko enakovredno in da ima zaradi tega enak profil učinkovitosti/varnosti kot inovatorsko zdravilo.

V postopku je bila opravljena ustna obrazložitev, v kateri je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavil lastne poglede, in sicer:

- razvrstitve ciklosporina med zdravila NTI na osnovi kliničnih dokazov še ni, je težko izračunljiva in temelji le na neželenih učinkih, za kar je že bila podana razlaga;
- 90-odstotni interval zaupanja se nanaša na populacijske učinke, vendar je v klinični praksi za variabilne ravni ciklosporina v krvi kritična znatna variabilnost med posamezniki, kar je razlog za spremljanje s pogostim določanjem najnižje serumske koncentracije tudi pri vodilni blagovni znamki, in te rutinske preiskave bodo omogočile takojšnjo korekcijo odklonov za 10 % ali 20 %.

Objavljeni bodo podatki, ki kažejo, da lahko ustrezno terapevtsko spremljanje korenito zmanjša pojavnost akutne zavrnitve pri prejemnikih *de novo* ter izboljša kronično zavračanje in sekundarne učinke pri vzdrževanju bolnikov po presaditvi, saj je pri ciklosporinu variabilnost med bolniki in v okviru bolnika dejansko težavnejša od terapevtskega indeksa.

CHMP je po ustni obrazložitvi presodil, da podatki in predstavljena utemeljitev niso zadostni za potrditev biološke enakovrednosti med preskusnim in originatorskim zdravilom.

CHMP je ohranil zaključek, da biološka enakovrednost zdravila Ciclosporin IDL in originatorskega zdravila ni zadostno dokazana niti pri teščih niti pri neteščih preiskovancih.

PONOVNA PRESOJA MNENJA CHMP Z DNE 23. APRILA 2009

Povzetek podlage za ponovno presojo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je odločil za pritožbo in sprožil ponovno presojo mnenja CHMP z naslednjimi razlogi:

Z vidika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so podatki iz študij biološke enakovrednosti za zdravilo, preskušano s ciklosporinom, v razponu 90–111 % za vrednost AUC in manj kot 111 % vrednosti C_{max} referenčnega zdravila v študiji s teščimi preiskovanci, kar odraža farmakokinetične parametre brez interakcij. V drugi študiji z neteščimi preiskovanci so ugotovili, da hrana manj vpliva na zdravilo Ciclosporin IDL kot na Novartisovo referenčno zdravilo Neoral. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da morajo regulativni organi to zadevo obravnavati in upoštevati pri presoji preskušane zdravila izdelovalca IDL, ker lahko odločilno vpliva na varnostna vprašanja ob upoštevanju, da je učinkovitost v vsakem primeru ohranjena, kar dokazujejo rezultati vrednosti AUC. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je svoje argumente razdelil v 2 dela: biološka enakovrednost in varen prehod med zdraviloma ter farmacevtske lastnosti zdravil Sandimmune Optoral mikroemulzija in Ciclosporin IDL mikroemulzija.

Biološka enakovrednost in varen prehod med zdraviloma

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel objavo iz *Nacionalnega združenja za ledvice (The National Kidney Foundation)* iz leta 1999, ki obravnava zadržke glede neenakovrednosti imunosupresivnih zdravil za presaditve organov ter uvaja izraz „zdravilo z odločilnim odmerjanjem“. Avtorji prispevka so menili, da sta ciklosporin in takrolimus zdravili z odločilnim odmerjanjem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ugotovil, da povzetka glavnih značilnosti zdravil Sandimmune in Neoral navajata, da zdravili nista biološko enakovredni, vendar je prehajanje med zdraviloma dovoljeno ob primernem spremljanju terapevtskih zdravil (TDM), kar kaže, da je to dobro uveljavljena pogosta praksa odmerjanja ciklosporina, ki se spremlja na osnovi koncentracij v krvi.

CHMP je menil, da se podobni argumenti (vključno s TDM) ne smejo uporabiti kot izgovor za neuspešno biološko enakovrednost generičnih zdravil. Generično zdravilo bi bilo treba uporabljati izmenično z originatorskim zdravilom brez posebnih preiskav. Ne gre za težavo izmenljivosti zdravila Sandimmune in optimizirane formulacije zdravila Neoral, ampak nedokazane biološke enakovrednosti, ker gre za generični postopek.

Biološka enakovrednost pri težčih preiskovancih

V primeru zdravila Ciclosporin IDL je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obrazložil, da je bila biološka enakovrednost dokazana pri težčih preiskovancih v intervalu zaupanja (80–125 %). Zgornja meja intervala 90-odstotnega intervala zaupanja za vrednost C_{max} , ki bi se morala upoštevati zaradi varnostnih razlogov, je pod sprejemljivo mejo (111 %) za zdravila NTI. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da ti rezultati kažejo enakovrednost učinkovitosti brez varnostnih zadržkov pri težčih preiskovancih.

CHMP se ni strinjal glede odsotnosti varnostnih zadržkov pri težčih preiskovancih in glede uporabe asimetričnih intervalov zaupanja. CHMP meni, da biološka enakovrednost pri težčih preiskovancih ni bila dokazana. Poleg tega imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih podatkov, ki bi dokazovali, da vrednosti C_{max} izven merila biološke enakovrednosti ne spremenijo učinkovitosti/varnosti zdravila v primerjavi z referenčnim zdravilom.

Biološka enakovrednost pri neteščih preiskovancih

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da biološka enakovrednost pri neteščih preiskovancih ni bila dokazana, ker hrana bistveno manj vpliva na farmakokinetiko formulacije zdravila Ciclosporin IDL kot referenčnega zdravila.

CHMP se je načeloma strinjal, da se lahko zmanjšana dovtetnost absorpcije ciklosporina za vnos hrane šteje za prednost, vendar mora biti generično zdravilo biološko enakovredno z možnostjo izmenljive uporabe z originatorskim zdravilom na osnovi biološke enakovrednosti, ta pa ni bila dokazana.

CHMP je upošteval tudi podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil za simulacije farmakokinetike koncentracij ciklosporina pri ponavljajočem se odmerjanju referenčnega in preskušaneega zdravila pri težčih in neteščih preiskovancih. Podatki kažejo, da je variabilnost formulacij med težčimi in neteščimi preiskovanci veliko manjša pri preskušaneem zdravilu kot pri referenčnem zdravilu, čeprav se ploščina pod krivuljo ne razlikuje bistveno.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da je zaradi specifičnosti primera ciklosporina in variabilnosti med preiskovanci spremljanje koncentracij v krvi najpomembnejše merilo za preprečevanje vseh javnozdravstvenih težav.

CHMP je ugotovil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom poudaril potrebo po rutinskem spremljanju terapevtskega zdravila in omejitvi predpisovanja ciklosporina na zdravnike z izkušnjami, vendar ti argumenti ne odtehtajo nedokazane biološke enakovrednosti spojine, ki se predlaga kot generik referenčnega zdravila.

Farmacevtske lastnosti zdravil Sandimmune Optoral mikroemulzija in Ciclosporin IDL mikroemulzija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je povzel predhodne študije, v katerih so dokazali učinek velikosti kapljic emulzije in sočasnega vnosa hrane na absorpcijo peroralno uporabljenega ciklosporina iz tankega črevesja, kar lahko vpliva na parametre farmakokinetike zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je primerjal zdravilo Neoral in tri serije zdravila Ciclosporin IDL. Ugotovili so, da je velikost kapljic emulzije preskušane in referenčne zdravila primerljiva, vendar lahko majhna razlika v velikosti delcev razloži manjši vpliv hrane na absorpcijo v črevesju. Nekoliko manjši delci zdravila Ciclosporin IDL bi se morali šteti kot prednost pri absorpciji v odvisnosti od vnosa hrane.

CHMP je menil, da velikost delcev ni pomemben argument za sprejem širšega razpona za biološko enakovrednost ciklosporina. Čeprav je to morda razlaga za zmanjšan učinek hrane na zdravilo, ne prispeva nobenih informacij glede možnosti odobritve zdravila Ciclosporin IDL kot generika, ki je biološko enakovreden referenčnemu zdravilu.

Ocena koristi in tveganj

Ciklosporin se šteje za zdravilo NTI in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je to sprejel v podlagi za ponovno presojo.

Predloženi podatki kažejo, da 90-odstotni interval zaupanja za vrednost C_{max} leži izven običajnega (80-125%) razpona sprejemljivosti pri i neteščih preiskovancih, in izven ožjega (90–111%) razpona sprejemljivosti pri teščih preiskovancih, ustrezna vrednost AUC pa presega ožji razpon sprejemljivosti pri neteščih preiskovancih. CHMP meni, da biološka enakovrednost ni bila zadovoljivo dokazana, razmerje med koristmi in tveganji zdravila je negativno, zato ne more priporočiti odobritev zdravila Ciclosporin IDL.

CHMP zato ni spremenil mnenja in poročila o oceni z dnem 23. aprila 2009, v katerem meni, da biološka enakovrednost originatorskemu zdravilu ni dokazana in da se razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Ciclosporin IDL šteje za negativnega.

CHMP je sprejel končno negativno mnenje s priporočilom zavrnitve odobritve dovoljenja za promet z zdravilom v zadevnih državah članicah ter začasen umik dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah, kjer je zdravilo trenutno odobreno.

PODLAGE ZA ZAVRNITEV

Ob upoštevanju naslednjega:

- obseg napotitve je bil biološka enakovrednost (BE) generičnega zdravila Ciclosporin IDL in originatorskega zdravila.

Ciklosporin se šteje za „zdravilo z odločilnim odmerjanjem“ z ozkim terapevtskim indeksom. Dokazi za biološko enakovrednost, ki ustrezajo ožjim merilom sprejemljivosti (90–111 %) za vrednost AUC pri teščih preiskovancih in standardnim merilom sprejemljivosti (80–125 %) za vrednost C_{max} pri teščih preiskovancih ter ne ustrezajo niti standardnim merilom sprejemljivosti pri neteščih preiskovancih, se štejejo za nezadostne za odločanje o biološki enakovrednosti.

CHMP je za zdravilo Ciclosporin IDL priporočil zavrnitev odobritve dovoljenj za promet z zdravilom v zadevnih državah članicah ter začasen umik dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah, kjer je zdravilo trenutno odobreno.

DODATEK III

POGOJI ZA PREKLIC ZADRŽANJA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Referenčna država članica, Nizozemska, bo ovrednotila podatke nove študije biološke enakovrednosti in preklicala zadržanje dovoljenj za promet z zdravilom, če bodo izpolnjeni naslednji pogoji.

Imetnik dovoljenja za promet mora opraviti novo študijo biološke enakovrednosti s težčimi in neteščimi preiskovanci, ki bo dokazala biološko enakovrednost zdravila Ciclosporin IDL z ožjim razponom sprejemljivosti (90–111 %) za 90-odstotni interval zaupanja.