

I LISA

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE JA MANUSTAMISVIISIDE
NING MÜÜGILOA TAOTLEJATE JA LIIKMESRIIKIDES MÜÜGILOA HOIDJATE
LOETELU**

<u>Liikmesriik</u> <u>(EL/EMP)</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne
Saksamaa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Saksamaa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Saksamaa		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne
Itaalia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Itaalia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Itaalia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne
Madalamaad	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	pehmekapsel	suukaudne
Madalamaad	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	pehmekapsel	suukaudne
Madalamaad	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	pehmekapsel	suukaudne
Hispaania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Hispaania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Hispaania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>(EL/EMP)</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rootsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Rootsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Rootsi		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne
Ühendkuningriik		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsel	suukaudne
Ühendkuningriik		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsel	suukaudne
Ühendkuningriik		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsel	suukaudne

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA KEELDUMISE PÕHJUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

RAVIMI CICLOSPORIN IDL-I TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Tsüklosporiin on kaltsineuriini inhibiitor ja seega immunosupressiivne ravim. Tsüklosporiin on näidustatud transplantatsiooni (nt organite ja luüdi transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni ning transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni profülaktika või ravi) ja autoimmuunhaiguste (nt nefrootiline sündroom, reumatoidartriit, psoriaas ja atoopiline dermatiit) korral.

Võrdlusravim, millele on antud müügiluba Saksamaal: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Müügiloa taotlust toetava toimiku põhilised järeldused on esitatud allpool.

Muutuja	Tühja kõhu tingimustes Testitava/võrdlusravimi punkthinnangu protsent (90%- ne usaldusvahemik)	Täis kõhu tingimustes Testitava/võrdlusravimi punkthinnangu protsent (90%- ne usaldusvahemik)
Kõveraalne pindala _(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)

Vastastikuse tunnustamise menetluse (NL/H/1402/001-003/MR) käigus tõstatati küsimus võimaliku olulise ohu kohta rahvatervisele järgmistel alustel: bioekvivalentsuse kohta ei ole piisavalt tõendeid.

Inimravimite komitee esitas müügiloa hoidjale ja efektiivsuse töörühma farmakokineetika ekspertrühmale küsimuste loetelu järgmiste teemade arueluks:

1) Esimene inimravimite komitee tõstatatud küsimus oli, kas tühja kõhu tingimustes teostatavates bioekvivalentsusuuringutes tuleks kasutada normaalsuuruses (80–125%) või kitsendatud (90–111%) aktsepteerimisvahemikku, arvestades et tsüklosporiin on väga muutuva kontsentratsiooniga ravim, millel on kitsas terapeutiline vahemik.

Müügiloa hoidja vastas, et vaatamata asjaolule, et tsüklosporiin on väga muutuva kontsentratsiooniga ravim, ei saa seda liigitada kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks, kuna selliseks klassifikatsiooniks puuduvad kliinilised tõendid.

Tsüklosporiini oleks võinud klassifitseerida kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks selle kasutamisel või teiste ravimite samaaegsel kasutamisel tekkinud kõrvaltoimete põhjal.

Kõrvaltoimete arv võib olla seotud võrdlusravimi verekontsentratsiooni suure varieerumisega, mis tekib siis, kui ravimit võetakse toidukordadest sõltumatult ja patsiendile ei anta toitumisjuhiseid. Tulemusena võivad esineda ravimi verekontsentratsiooni suured kõikumised, kuna on näidatud, et toit avaldab võrdlusravimi imendumisele äärmiselt negatiivset toimet (vähendab C_{max}-i kuni 30% ja AUC-d 15%). Toidu toime ravimi verekontsentratsioonile, ravimi taseme suur varieerumine veres ja sellest tingitud kõrvaltoimed oleks samuti piisavaks põhjuseks, et liigitada võrdlusravim kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks.

Müügiloa hoidja arvates tuleks isegi siis, kui Ciclosporin loetakse kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks, kasutada normaalsuuruses (80–125%) aktsepteerimisvahemikku.

Inimravimite komitee toetas efektiivsuse töörühma farmakokineetika ekspertrühma seisukohta, et juhul kui tsüklosporiin loetakse kitsa terapeutilise indeksiga ravimiks, tuleb rakendada kitsendatud (90–111%) aktsepteerimisvahemikku.

Inimravimite komitee tunnistas, et tsüklosporiini terapeutilise indeksi arvutusmeetodit ei ole avaldatud, kuid ei nõustunud müügiloa hoidja seisukohaga, et see põhineb kõrvaltoimete profiilil.

Kuna tsüklosporiini manustatakse transplantatsiooni korral haiglatiingimustes suurtes annustes ja pikaajaliselt, viitab inimravimite komitee sellele näidustusele, et põhjendada tsüklosporiini kuulumist

kitsa terapeutilise indeksiga ravimite klassi. See põhjendus põhineb nii efektiivsuse kui ka ohutuse kliinilistel hinnangutel, mis on järgmised:

- efektiivsuse seisukohast võib terapeutilise taseme mittesaavutamisel olla raskeid tagajärgi, mistõttu on ravimi omaduste kokkuvõttes selgelt kirjas, et tsüklosporiiniravi ajal ja üleminekul teise ravimpreparaadi kasutamisele on väga oluline jälgida ravimi sisaldust veres;
- ka tsüklosporiini ohutusprofiil on äärmiselt oluline. Neeru- ja maksatalitluse ning vererõhu terapeutiline jälgimine on väga suure tähtsusega, kuna kõrvaltoimete esinemine on väga sage ja transplantatsioonipatsientidel võivad need põhjustada kliiniliselt raskeid tagajärgi.

2) Teine inimravimite komitee tõstatatud küsimus oli, kas nii AUC kui ka C_{max} -i hindamiseks tuleks kasutada sama aktsepteerimisvahemikku (kas normaalsuuruses või kitsendatud).

Müügiloa hoidja vastas, et puudub veenev põhjendus, miks C_{max} -i ja AUC hindamisel peaks kasutama erinevat vahemikku (80–125%). Kuna maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse ainult lühiajaliselt, loeti erinevusi C_{max} -i väärtustes vähemolulisteks; samas väljendab AUC ravimi koguekspositsiooni, kuid selle korral peeti õigeks tavapärase vahemiku kasutamist.

Inimravimite komitee otsustas, et kuna tsüklosporiin on kitsa terapeutilise indeksiga ravim, minimeeriks usaldusvahemiku kitsendamine 90–111%-ni üle- ja alaekspositsiooni riski. Geneeriliste ravimite korral muid andmeid peale bioekvivalentsuse ei hinnata, mistõttu peab ravimi heakskiitmisel tagama usaldusvahemiku kitsendamise kindluse, et see risk on minimeeritud. Kitsast vahemikku tuleb kasutada nii AUC kui ka C_{max} -i korral, kuna mõlema näitaja vahemikust välja jäävad väärtused võivad põhjustada ravimi tõhususe ja/või ohutusega seotud soovimatuid tagajärgi.

Tühja kõhu tingimustes bioekvivalentsust kirjeldanud uuringus saadud C_{max} -i 90%-line usaldusvahemik ei vasta rangematele 90–111% usaldusvahemiku nõuetele.

3) Kolmas inimravimite komitee tõstatatud küsimus oli, kas suure rasvasisaldusega toidu söömise tingimustes tuleks bioekvivalentsuse hindamisel rakendada samasuguseid nõudeid.

Müügiloa hoidja arvates tuleks suure rasvasisaldusega toidu söömise tingimustes teostatud uuringutes rakendada tavaliselt samasuguseid nõudeid. Ciclosporin IDL-i puhul väideti, erinevused, mida uuritava ja võrdlusravimi vahel täis kõhu tingimustes täheldati, ei olnud tingitud uuritavast ravimist, vaid toidu tugevast toimest võrdlusravimi sisaldusele veres, mistõttu ei teki ohutusküsimusi ja võib kasutada C_{max} -i 90% usaldusvahemiku ülemist usalduspiiri (137%) (vt 4 allpool).

Efektiivsuse töörühma farmakokineetika ekspertrühm on seisukohal, et kuna tsüklosporiini võib manustada nii koos toiduga kui ka ilma, peavad bioekvivalentsuse hindamise nõuded olema tühja ja täis kõhu tingimustes samasugused. Inimravimite komitee järeldas, et bioekvivalentsuse kohta esitatud andmetest ei piisa efektiivsuse ja ohutuse kindlakstegemiseks. Nimelt jäi ülemine usalduspiir C_{max} -i võrdlemiseks väljapoole isegi harilikku aktsepteerimisvahemikku.

4) Neljas inimravimite komitee tõstatatud küsimus käsitles toidu toimet tsüklosporiinile.

Sandimmun Optorali ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võib ravimit manustada toidukordadest sõltumatult, mis tähendab, et teadaolevate andmete alusel ei loeta toidu toimet tsüklosporiinile (vähendab C_{max} -i umbes 26% ja AUC-d 15%) kliiniliselt oluliseks. Seda arvesse võttes esitati küsimus, kas toidu väiksemat toimet geneerilise tsüklosporiini farmakokineetikale saab lugeda geneerilise ravimi jaoks aktsepteeritavaks isegi juhul, kui selle tulemusena ei saa täita kindlaksmääratud aktsepteerimiskriteeriume (nt 80–125%) bioekvivalentsuse kinnitamiseks täis kõhu tingimustes (käesoleval juhul 90% usaldusvahemikuga C_{max} 1,09–1,37).

Müügiloa hoidja vastas, et toidu väiksemat toimet geneerilise tsüklosporiini farmakokineetikale originaalravimiga võrreldes tuleks käsitada eelisena võrdlusravimi ees ja mõjuva argumendina geneerilise ravimi heakskiitmiseks. Samuti soovitatakse transplantatsioonipatsientide juhendis (Lõuna-California Ülikool, kardiotorakaalkirurgia ja pankrease siirdamise programm) võtta tsüklosporiini enne sööki, et see maos paremini imenduks.

Efektiivsuse töörühma farmakokineetika ekspertrühm, kellega inimravimite komitee konsulteeris, viitas sellele, et kliinilises praktikas soovitatakse tihti võtta tsüklosporiini toidu suhtes kindlaksmääratud ühtsel viisil. Seega leiti, et geneeriline tsüklosporiin peab olema bioekvivalentne originaalravimiga nii tühja kui ka täis kõhu tingimustes.

Inimravimite komitee nõustus, et toit avaldab Ciclosporin IDLile väiksemat toimet kui originaalravimile ja et see võib olla eeliseks ravimile, mida saab manustada koos toiduga või ilma. Siiski ei ole teiste kliiniliste andmete puudumisel ei ole võimalik kindlaks teha, et uuritav ravim on täis kõhu tingimustes originaalravimiga bioekvivalentne ja seetõttu samasuguse efektiivsus-/ohutusprofiiliga kui originaalravim.

Menetluse raames andis müügiloa hoidja suuliselt selgitusi ja esitas oma seisukohad:

- kliinilistel tõenditel põhinev klassifikatsioon Ciclosporini liigitamiseks kitsa terapeutilise indeksiga ravimina puudus endiselt, seda oli keeruline arvutada ja see põhines ainult kõrvaltoimetel, mida oli juba selgitatud;

- 90% usaldusvahemik on seotud populatsioonis täheldatud toimetega, samas kui kliinilises praktikas on märkimisväärne indiviidisene varieeruvus tsüklosporiini muutuva veretaseme suhtes olulise tähtsusega, mistõttu seda jälgitakse plasmakontsentratsiooni sagedase mõõtmise teel isegi originaalravimi puhul, ja nimetatud rutiinanalüüsi tulemuste põhjal on võimalik 10 või 20% kõrvalekalle kohe korrigeerida.

Üha rohkem avaldatakse andmeid, mis viitavad sellele, et nõuetekohase terapeutilise jälgimisega on võimalik märkimisväärselt vähendada ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedust *de novo* retsipientidel ja leevendada kroonilist äratõukereaktsiooni ja sekundaarseid toimeid transplantatsioonipatsientide säilitusravis, kuna tsüklosporiini korral on patsientidevaheline ja patsiendisine variatsioon tegelikult problemaatilisem kui terapeutiline indeks.

Pärast suulist selgitust leidis inimravimite komitee, et esitatud andmed ja põhjendused ei olnud piisavad, et kinnitada uuritava ravimi ja originaalravimi bioekvivalentsust.

Inimravimite komitee jäi seisukohale, et Ciclosporin IDL bioekvivalentsust originaalravimiga ei ole piisavalt tõendatud ei täis ega tühja kõhu tingimustes.

INIMRAVIMITE KOMITEE 23. APRILLIL 2009. AASTAL VASTUVÕETUD ARVAMUSE ÜLEVAATAMINE

Arvamuse ülevaatamise põhjuste kokkuvõte

Müügiloa hoidja otsustas esitada kaebuse ja algatas inimravimite komitee arvamuse uue läbivaatamise järgmistel põhjustel:

Müügiloa hoidja on seisukohal, et tühja kõhu tingimustes teostatud bioekvivalentsusuuringute andmetel jääb uuritava tsüklosporiini AUC vahemikku 90%–111% ja C_{max} on väiksem kui 111%, mis näitab farmakokineetilisi parameetreid ilma koostoimeteta. Teine, täis kõhu tingimustes tehtud uuring näitas, et toit avaldab Ciclosporin IDLile väiksemat toimet kui võrdlusravimile Novartis Neoral.

Müügiloa hoidja väitis, et seda küsimust peavad arutama reguleerivad asutused ning seda tuleb arvesse võtta IDLi uuritava toote ravimvormi hindamisel, sest see võib mõjutada ohutust. Seejuures jääb vastavalt AUC-näitajatele ravimi efektiivsus igal juhul samaks.

Müügiloa hoidja jagas oma põhjendused kaheks osaks: bioekvivalentsus ja ohutu teisele ravimile üleminek ning Sandimmune Optorali ja Ciclosporin IDL mikroemulsioonide ravimomadused.

Bioekvivalentsus ja ohutu teisele ravimile üleminek

Müügiloa hoidja tsiteeris 1999. aasta *The National Kidney Foundation*’i väljaannet, milles arutleti organite siirdamise järgsete kasutatavate immunosuppressantide ekvivalentsuse probleemi ning võeti kasutusele nimetus „kriitilise annusega ravim”. Väljaande autorid pidasid nii tsüklosporiini kui ka takroliimust kriitilise annusega ravimiteks.

Müügiloa hoidja märkis, et Sandimmune ja Neorali ravimi omaduste kokkuvõttes on märgitud, et need kaks toodet ei ole bioekvivalentsed, kuid üleminek ühelt ravimilt teisele on lubatud terapeutilise ravimisisalduse jälgimise korral. Seega on tsüklosporiini annustamine lähtudes ravimi kontsentratsioonist veres hästi tõestatud tava.

Inimravimite komitee leidis, et samalaadseid (terapeutilisel ravimisisalduse jälgimisel põhinevaid) väiteid ei tohi kasutada mis tahes geneerilise ravimi bioekvivalentsuse ebaõnnestunud tõestamise õigustamiseks. Geneerilist ravimit ja originaalravimit peab olema võimalik vastastikku asendada ilma täiendavate näitajate mõõtmiseta. Antud küsimuses ei tekita probleemi mitte Sandimmune ja selle optimeeritud ravimvormi Neorali vastastikune asendamine, vaid puudulikult tõestatud bioekvivalentsus, kuna tegu on geneerilise ravimimenetlusega.

Bioekvivalentsus tühja kõhu tingimustes

Müügiloa hoidja oli seisukohal, et Ciclosporin IDLi bioekvivalentsus on tõestatud usaldusvahemikus 80–125%. C_{max} -i 90% usaldusvahemiku ülemine piir, mida tuleb ohutuse seisukohalt jälgida, on allpool kitsa terapeutilise indeksiga ravimite lubatud piiri (111%). Müügiloa hoidja väitis, et need tulemused näitavad tühja kõhu tingimustes efektiivsuse ekvivalentsust ilma ohutusetä.

Inimravimite komitee ei nõustunud ohutusprobleemide puudumisega tühja kõhu tingimustes ja ei kinnitanud asümmeetrilise usaldusvahemiku kasutamist. Inimravimite komitee järeldas, et tühja kõhu tingimustes ei ole bioekvivalentsus tõestatud. Lisaks ei esitanud müügiloa hoidja andmeid, mis näitaks, et C_{max} -i väärtus ei muuda ravimi efektiivsust/ohutust väljaspool bioekvivalentsuse kriteeriumeid võrreldes võrdlusravimiga.

Bioekvivalentsus täis kõhu tingimustes

Müügiloa hoidja väitis samuti, et bioekvivalentsus täis kõhu tingimustes ei ole tõestatud, toidu manustamine mõjutab Ciclosporin IDL ravimvormi farmakokineetikat palju vähem kui võrdlusravimit. Inimravimite komitee nõustus põhimõtteliselt, et tsüklosporiini imendumise vähenenud tundlikkus toidu manustamise suhtes on eeliseks, kuid arvab siiski, et geneeriline ravim peab olema bioekvivalentne ja seda peab saama originaalravimiga vastastikku asendada. Seda aga ei ole tõendatud. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse müügiloa hoidja esitatud andmeid tsüklosporiini sisalduse farmakokineetiliste simulatsioonide kohta nii võrdlusravimi kui ka uuritava toote korduval annustamisel nii tühja kui ka täis kõhu tingimustes. Andmed näitasid, et iga ravimvormi variatsioon tühja ja täis kõhu tingimustes on palju väiksem uuritava kui võrdlusravimi korral, kuigi kõveraalne pindala ei ole väga erinev.

Müügiloa hoidja väitis, et patsientide variatsiooni tõttu on tsüklosporiini korral vere ravimisisalduse jälgimine kõige olulisem näitaja rahvatervise probleemi ennetamiseks.

Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja rõhutas, et tsüklosporiini määrav kogenud arst peab jälgima ravimi sisaldust veres, kuid need argumentid ei olnud kaalukamad kui ekvivalentsuse ebaõnnestunud tõendamine pakutud võrdlusravimi suhtes geneeriliste ravimvormide korral.

Sandimmune Optorali ja Ciclosporin IDLi mikroemulsioonide ravimiomadused

Müügiloa hoidja tegi kokkuvõtte eelnevatest uuringutest, mis näitasid, et emulsioonitilkade suurus ja manustatav toit mõjutavad suukaudselt manustatud tsüklosporiini imendumist peensoolest. See võib omakorda mõjutada ravimi farmakokineetilisi omadusi. Müügiloa hoidja võrdles Ciclosporin IDLi 3 partiid ja Neorali. Kokkuvõttes on uuritava ja võrdlusravimi emulsioonitilkade suurus võrreldav ja osakeste suuruse väike erinevus võib seletada toidu väiksemat mõju imendumisele sooltes. Mõnevõrra väiksemad Ciclosporin IDLi osakesed on eeliseks ravimi imendumisel selle manustamisel koos toiduga.

Inimravimite komitee leidis, et osakeste suurus ei ole piisav argument tsüklosporiini üldisema bioekvivalentsuse tõendamiseks. Kuigi selle abil võib seletada toidu väiksemat mõju tootele, ei anna see siiski täiendavat teavet Ciclosporin IDLi võimalikuks heakskiitmiseks võrdlusravimiga bioekvivalentse geneerilise ravimina.

Kasulikkuse ja riski hindamine

Tsüklosporiin on kitsa terapeutilise indeksiga ravim. Müügiloo hoidja kinnitas seda ülevaatamise põhjendustes.

Esitatud andmed näitavad, et C_{max} 90% usaldusvahemik jääb tavapäraselt aktsepteeritavast vahemikust (80-125%) väljapoole täis kõhu tingimustes ning kitsendatud (90-111%) vahemikust väljapoole tühja kõhu tingimustes ning vastav AUC-väärtus jääb lubatud vahemikust väljapoole täis kõhu tingimustes.

Inimravimite komitee järeldas, et kuna bioekvivalentsus ei ole piisavalt tõestatud, on riski ja kasulikkuse suhe negatiivne ning Ciclosporin IDLi ei soovitata anda müügiluba.

Seega jääb inimravimite komitee oma 23. aprilli 2009. aasta arvamuse ja hindamisaruande juurde ning väidab, et bioekvivalentsus originaalravimi suhtes ei ole tõendatud ja et Ciclosporin IDLi riski ja kasulikkuse suhe on negatiivne.

Inimravimite komitee võttis vastu negatiivse arvamuse ning soovitas keelduda müügiloo andmisest asjaomastes liikmesriikides ja peatada müügiluba riikides, kus ravimit praegu turustatakse.

MÜÜGILOA ANDMISEST KEELDUMISE PÕHJUSED

Arvestades, et

- esildis käsitles geneerilise ravimi Ciclosporin IDL bioekvivalentsust originaalravimiga;

Tsüklosporiini peetakse kriitilise annusega ravimiks, millel on kitsas terapeutiline indeks. Bioekvivalentsuse kohta esitatud tõendeid, milles AUC vastab kitsale aktsepteerimisvahemikule (90–111%) tühja kõhu tingimustes ja C_{max} vastab harilikule aktsepteerimisvahemikule (80–125%) tühja kõhu tingimustes ega vasta isegi harilikule aktsepteerimisvahemikule täis kõhu tingimustes, ei peeta bioekvivalentsuse kinnitamiseks piisavaks.

Inimravimite komitee soovitas keelduda müügiloa andmisest asjaomastes liikmesriikides ning peatada Ciclosporin IDL müügiluba asjaomastes liikmesriikides, kus toodet praegu turustatakse.

III LISA

MÜÜGILUBADE PEATAMISE LÕPETAMISE TINGIMUSED

Viiteliikmesriik Madalmaad hindab uue bioekvivalentsusuuringu tulemusi ja kui alljärgnevad tingimused on täidetud, lõpetatakse müügiloa peatamine.

Müügiloa hoidja peab teostama uue bioekvivalentsusuuringu nii tühja kui ka täis kõhu tingimustes, et tõestada Ciclosporin IDL bioekvivalentsust 90% usaldusvahemiku korral kitsamas aktsepteerimisvahemikus (90–111%).