



**Urząd Rejestracji
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel. +48 22 492-11-00, fax +48 22 492-11-09
NIP 521-32-14-182 REGON 015249601

PROCEDURA NARODOWA

Raport Oceniający

CILOSTOP *Cilostazolium*

Nr wniosku: **UR.DRL.RLN.4000.0019.2013**

Nr pozwolenia: **21780**

Podmiot odpowiedzialny: **BIOFARM Sp. z o.o.**

Data raportu: 03.11.2015 r.

SPIS TREŚCI

I WSTĘP

II PRZEGLĄD NAUKOWY I DYSKUSJA

II.1 ASPEKTY DOTYCZĄCE JAKOŚCI

II.2 ASPEKTY NIEKLINICZNE

II.3 ASPEKTY KLINICZNE

III OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

IV ZALECANE WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I INFORMACJI O PRODUKCIE

IV.1 KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO

IV.2 PROPONOWANA LISTA ZOBOWIĄZAŃ PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU <I SZCZEGÓLNYCH OBOWIĄZKÓW> W PRZYPADKU POZYTYWNEJ OCENY STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

ZOBOWIĄZANIA PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU

IV.3 POZOSTAŁE WARUNKI

INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

| | |
|--|--|
| Proponowana nazwa produktu leczniczego | CILOSTOP |
| Nazwa substancji czynnej (Nazwa INN): | <i>Cilostazolom</i> |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): | B01AC23 |
| Postać (-ci) farmaceutyczna i moc(e): | tabletki, 100 mg |
| Numer wniosku | UR.DRL.RLN.4000.0019.2013 |
| Podmiot odpowiedzialny (nazwa i adres) | BIOFARM Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13 60-198 Poznań |
| Podstawa prawna wniosku | Art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 ze zm.) |

I WSTĘP

Po przeanalizowaniu danych odnośnie jakości, skuteczności i bezpieczeństwa zawartych w przedłożonej dokumentacji rejestracyjnej dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego **CILOSTOP**, w następującym wskazaniu do stosowania:

Cilostop jest wskazany do stosowania w celu uzyskania poprawy w zakresie maksymalnego dystansu marszu bez wystąpienia bólu u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie stwierdza się obecności bólu w trakcie spoczynku ani dowodów martwicy tkanek obwodowych (II stadium choroby tętnic obwodowych wg Fontaine'a).

Cilostop jest lekiem drugiego wyboru dla pacjentów, u których modyfikacje stylu życia (w tym zaprzestanie palenia i [nadzorowane] programy ćwiczeń) i inne odpowiednie interwencje nie złagodziły w wystarczającym stopniu objawów chromania przestankowego

uznano, że:

przedłożone dane **pozwoliły na wydanie pozwolenia** na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenie Nr 21780 wydano w dniu 03.04.2014 r.

II PRZEGLĄD NAUKOWY I DYSKUSJA

II.1 Aspekty dotyczące jakości

Substancja czynna

Specyfikacja substancji czynnej, metody badań i ich walidacje zostały zaakceptowane.

Produkt leczniczy

Opisane badania rozwojowe nad produktem leczniczym zostały zaakceptowane.

Specyfikacje produktu, metody badań i ich walidacje zostały zaakceptowane.

Proponowany okres ważności wynoszący 30 miesięcy oraz warunki przechowywania (Bez specjalnych zaleceń) zostały zaakceptowane.

Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna produktu CILOSTOP spełnia wymagania prawa farmaceutycznego.

II.2 Aspekty niekliniczne

Właściwości farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i profil toksykologiczny cylostazolu są dobrze znane. Ponieważ cylostazol jest powszechnie stosowaną, dobrze znaną substancją czynną, wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowych badań i dalsze badania nie są wymagane.

Z powyższych powodów przegląd oparty na danych literaturowych jest wystarczający.

Ocena zagrożeń dla środowiska naturalnego (ERA)

Produkt leczniczy Cilostop jest przeznaczony do zamiennego stosowania z innymi produktami, nie będzie powodował zwiększonego zagrożenia dla środowiska. Dlatego też uważa się, że ocena zagrożenia dla środowiska naturalnego w tym przypadku nie jest konieczna.

II.3 Aspekty kliniczne

Biorównoważność

Dla poparcia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu generycznego podmiot odpowiedzialny przedstawił raport z jednego badania równoważności biologicznej.

Uwzględniając postać farmaceutyczną wnioskowanego produktu – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, model przedstawionego badania biorównoważności jest akceptowalny.

Badanie otwarte, randomizowane, po jednorazowym doustnym podaniu, skrzyżowane, mające na celu porównanie biodostępności cylostazolu z produktu Cilostop i produktu referencyjnego Pletal.

Badanie wykonano u zdrowych ochotników w warunkach na czczo. Okres wymywania wynosił 7 dni. Zgodę Komisji Bioetycznej przedstawiono. Wnioskodawca deklaruje, iż badanie wykonano zgodnie z GCP.

Wnioskodawca przedstawił wymagane dane dotyczące produktu badanego i referencyjnego, w tym certyfikaty obu produktów.

90% przedział ufności dla stosunku średnich wartości po transformacji logarytmicznej dla leku badanego i referencyjnego dla parametrów farmakokinetycznych: AUC_{0-t}, AUC_{inf} oraz

C_{max} mieści się w założonym przedziale 80-125%. Jest to zgodne z wymaganiami wytycznej *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.01/Corr.)
W oparciu o przedstawione badanie równoważności biologicznej uznaje się, że produkt leczniczy Cilostop jest równoważny biologicznie z produktem referencyjnym Pletal.

Skuteczność kliniczna

Informacje dotyczące skuteczności klinicznej cylostazolu przedstawione w Module 2.5 Przegląd Kliniczny są wystarczające dla potwierdzenia skuteczności klinicznej produktu Cilostop we wskazaniach określonych w pkt 4.1 ChPL

Bezpieczeństwo kliniczne

Informacje dotyczące bezpieczeństwa klinicznego cylostazolu przedstawione w Module 2.5 Przegląd Kliniczny uzupełnione o wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania cylostazolu wynikające z europejskiej procedury arbitrażu z art. 31 (EMA/423411/2013) są wystarczające dla potwierdzenia bezpieczeństwa klinicznego produktu Cilostop we wskazaniach określonych w pkt 4.1 ChPL

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (Pharmacovigilance System)

Wnioskodawca przedstawił poprawny szczegółowy opis systemu monitorowania stosowania produktu leczniczego, dysponuje usługami osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i środkami służącymi wypełnieniu obowiązków związanych z tym nadzorem.

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)

Zgodnie z zapisami listy- the list of Union Reference Dates (EURD) podmiot odpowiedzialny powinien przygotowywać okresowe raporty o bezpieczeństwie w cyklu półrocznym.
Data zakończenia zbierania danych do opracowania dokumentu (DLP) - 28.02.2015 r.
Data złożenia dokumentu - 09.05.2015 r.

III OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko stosowania.

IV ZALECANE WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I INFORMACJI O PRODUKCIE

IV.1 Kategoria dostępności produktu leczniczego

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp

IV.2 Proponowana lista zobowiązań po dopuszczeniu do obrotu <i>szczególnych obowiązków</i> w przypadku pozytywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka

Zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy

Szczególne obowiązki

Nie dotyczy

IV.3 Pozostałe warunki

Nie dotyczy