

Приложение I

Списък на имената, лекарствена форма, количествата на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса на лекарствения продукт, път на въвеждане, заявител/притежател на разрешението за употреба в Държавите-член

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	(Търговско) име	Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Чехия		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10мг	таблетка	орална употреба
Дания		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10мг	таблетка	орална употреба
Естония		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10мг	таблетка	орална употреба
Финландия	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10мг	таблетка	орална употреба
Унгария		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10мг	таблетка	орална употреба
Латвия		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablets	10мг	таблетка	орална употреба
Литва		Vitabalans Oy Varastokatu 8	Loraxin	10мг	таблетка	орална употреба

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	(Търговско) име	Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)	Лекарствена форма	Път на въвеждане
		13500 Hämeenlinna Finland				
Норвегия		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10мг	таблетка	орална употреба
Полша		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10мг	таблетка	орална употреба
Словакия		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10мг	таблетка	орална употреба
Словения		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10мг	таблетка	орална употреба
Швеция		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10мг	таблетка	орална употреба

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Loraxin и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Лоратадин представлява неседращ антихистамин от второ поколение с продължително действие без значима антимускаринова активност. Loraxin 10 mg представлява конвенционална пресована таблетка с незабавно освобождаване, в която активното вещество е лоратадин. Първоначално той е разрешен за употреба под името Claritine 10 mg таблетки в Белгия през 1987 г.

Заявлението за разрешаване за употреба на лекарствения продукт Loraxin 10 mg таблетки чрез процедурата по взаимно признаване е такова за продукт с утвърдено приложение съгласно член 10а от Директива 2001/83/ЕО. Следователно то се основава на публично достъпни библиографски данни, тъй като резултатите от предклиничните и клиничните изпитвания могат да бъдат заменени с подробни позовавания на публикувана научна литература (общественодостъпна информация), ако може да се демонстрира, че активното вещество на лекарствен продукт е с утвърдено лекарствено приложение в Общността за поне десет години с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност.

Лоратадин се употребява широко в клиничната практика, като в подкрепа на ефикасността и безопасността му са подадени редица публикации. В повечето клинични проучвания, цитирани в подадената литература, продуктът не е ясно посочен. Тези проучвания включват лоратадинови продукти с различни количества на активното вещество в дозова единица, вариращи от 5 mg до 40 mg. Предвидената дневна доза Loraxin е 10 mg. При тези проучвания фармакокинетичните параметри са разгледани след приложението на еднократна доза лоратадин, както и след приемането му в продължение на 10 дни (40 mg/ден). Проучените популации са здрави възрастни доброволци, както и деца и пациенти с бъбречно увреждане.

Съгласно част II, ал. 1, буква г) от приложение I към Директива 2001/83/ЕО „В неклиничните и/или клиничните прегледи трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара“. Трябва да се прецени дали въпреки съществуващите разлики проучваният продукт може да бъде снет за подобен на този, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба.

С цел да демонстрира значението на библиографските данни, използвани в подкрепа на заявлението за Loraxin, ПРУ се позовава на фармацевтични, фармакокинетични и клинични данни.

- Фармацевтични данни

CHMP не счита за научно верен довода на ПРУ, че литературата за оригиналния продукт е подходяща за неговия продукт въз основа на подадените фармацевтични данни. Лоратадин не е вещество от клас I (висока разтворимост – висока пропускливост) или клас III (висока разтворимост – ниска пропускливост) по Биофармацевтичната система за класификация (Biopharmaceutical Classification System, BCS), което иначе би могло да подкрепи екстраполиране въз основа на фармацевтичните данни. Тъй като е вещество от клас II (ниска разтворимост – висока пропускливост) или клас IV (ниска разтворимост – ниска пропускливост) по BCS, вместо това ще са нужни допълнителни данни, които да подкрепят значението на библиографските данни за демонстриране на ефикасността и безопасността на Loraxin.

- Фармакокинетични данни

CHMP разглежда доклада от фармакокинетично проучване (доклад V-808), подаден от ПРУ в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба, тъй като включването на фармакокинетични данни в подкрепа на заявление за продукт с утвърдено приложение би могло да се вземе предвид, ако има за цел да покаже значението на литературата, използвана за демонстриране на безопасността и ефикасността на разглеждания продукт. Това проучване е кръстосано изпитване за биоеквивалентност, състоящо се от два периода. Обхваща едва 40 пациента (общо 80 отделни приема на лекарството).

Резултатите показват, че 90% доверителен интервал за AUC_t (0,727–0,967) и C_{max} (0,727–0,945) на изпитвания продукт (Loraxin) спрямо Clarityn не отговаря на интервала за допустимост от 0,8–1,25. Въпреки че 90% доверителен интервал за AUC_t (0,884–1,035) и C_{max} (0,822–0,989) на метаболита деслоратадин е в рамките на интервала за допустимост, CHMP счита, че фармакокинетичните данни не подкрепят подадените библиографски данни, тъй като оценката на биоеквивалентността трябва по принцип да се основава на измерените концентрации на изходното съединение (в този случай лоратадин, а не деслоратадин). Кое е по-важно – счита се, че чувствителността на метода за анализ не е достатъчна за установяване на ниски концентрации на изходното вещество (и на основния метаболит деслоратадин). Долната граница на откриване при използвания аналитичен метод е 0,2 ng/ml и поради това над 50% от концентрациите на лоратадин/деслоратадин в плазмените проби са под долната граница на количествено определяне и не могат да бъдат определени. Затова CHMP заема становището, че подаденият доклад V-808 от фармакокинетично проучване не потвърждава значението на библиографските данни, подадени с цел демонстриране на ефикасността и безопасността на Loraxin.

- Клинични данни

По отношение на допълнителните клинични данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на Loraxin ПРУ подава два експертни доклада. Единият обаче не съдържа каквито и да било данни за връзката ФК/ФД (или доза-отговор). Въпреки че другият съдържа определена информация за доза-реакция, тя се отнася само до уртикария. Затова CHMP счита, че предоставените клинични данни са много ограничени и не са достатъчно убедителни, за да отговорят на въпроса какво значение за ефикасността и безопасността при всяко от показанията би могла да има евентуална разлика в сравнение с експозицията след приложението на продукта, използван при основните клинични проучвания, описани в подадената библиография.

Общо заключение

С оглед на гореизложеното CHMP счита, че фармацевтичните, фармакокинетичните и клиничните данни/документация, на които се позова ПРУ, не се считат за достатъчни, за да се установи значението на библиографските данни за Loraxin.

Процедура по преразглеждане

След като на заседанието си от юни 2012 г. CHMP приема становище и препоръки, на 6 юли 2012 г. ПРУ (Vitabalans Oy) подава искане за преразглеждане. Подробните основания са представени на 31 август 2012 г. ПРУ излага основанията си и по време на устно изслушване на 16 октомври 2012 г.

Той изразява несъгласието си по някои процедурни аспекти от процедурата по взаимно признаване, тази по сезиране на CMDh и тази по сезиране по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.

Въпреки това се отбелязва, че CHMP е научен комитет и тъй като действа в законовите рамки, не може да обсъжда по същество процедурните и нормативни аспекти на административните процедури, разписани в законодателството. Вследствие на това процедурните и нормативните съображения попадат извън сферата на действие на CHMP и следователно преразглеждането на процедурата по сезиране по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО се съсредоточава само върху въпросите от научно естество, засегнати в основанията за преразглеждане.

ПРУ изразява несъгласието си със становището на CHMP, като съсредоточава научните си основания върху следните точки, за които твърди, че не е представена ясна обосновка и доказателства, които да обяснят:

- ☐ защо продуктът, съдържащ 10 mg лоратадин, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба, би довел до потенциален сериозен риск за общественото здраве;
- ☐ как продуктът, съдържащ 10 mg лоратадин, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба, би довел до потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Както е посочено по-горе, приложение I към Директива 2001/83/ЕО гласи, че неклиничните и/или клиничните обзори трябва да обясняват значението на всички данни, подадени във връзка с продукта по заявление. Следователно за да се направи връзка между Loraxin и подобен продукт, може да е нужен научно верен подход, какъвто е демонстрирането на сравнима кинетика.

Отбелязва се още, че съгласно Насоките за определяне на потенциален сериозен риск за общественото здраве (*Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health*) съществуването на такъв риск, свързан с определен лекарствен продукт, може да се приеме, ако данните, подадени в подкрепа на терапевтичната ефикасност, не предоставят логична обосновка на твърденията за ефикасност и/или клиничните данни относно безопасността не подкрепят в достатъчна степен заключението, че всички възможни проблеми, свързани с безопасността, са подходящо и съответно разгледани.

По време на процедурата по преразглеждане ПРУ не демонстрира по задоволителен начин, че публикуваната за лоратадин литература е директно приложима за Loraxin. Както е изложено по-горе, предоставено е фармакокинетично проучване, което да направи връзка между Loraxin и публикуваната литература, но AUC_t и C_{max} на продукта, съотнесени към Clarityn, не отговарят на интервала за допустимост от 0,8-1,25 за изходното вещество лоратадин.

Преразглеждането на тези данни и отчитането на двата експертни доклада, подадени от ПРУ, потвърждават, че резултатите от фармакокинетичното проучване не са надеждни за лоратадин. В няколко плазмени проби концентрацията на лоратадин е под най-ниската граница на количествено определяне (LLOQ). Освен това са налице сериозни различия между пациентите по параметрите на абсорбцията на лоратадин.

Въз основа на резултатите от фармакокинетичното проучване, използвани, за да се направи връзка между Loraxin и публикуваната литература, съществува вероятност от разлика в експозицията след приложение на Loraxin в сравнение с продукта Clarityn. Същевременно ПРУ не е обосновал по задоволителен начин защо тази потенциална разлика не би могла да се отрази в клинично значима степен на ефикасността или безопасността.

Експертните доклади, подадени по време на процедурата по сезиране, посочват, че въз основа на резултатите от подкрепящото фармакокинетично проучване, предоставено от ПРУ, експозицията към лоратадин може би е малко по-малка. Въпросът за опасенията относно липсата на значителна разлика в ефикасността поради по-ниска експозиция обаче не е разгледан по задоволителен начин в нито един от двата експертни доклада.

Като цяло CHMP запазва становището, че поради своите ограничения проучването не може да потвърди значението на библиографските данни, подадени с цел демонстриране на ефикасността и безопасността на Loraxin.

Отбелязва се също, че въпросът за опасенията относно безопасността поради възможна по-висока експозиция не е разгледан по задоволителен начин от ПРУ.

Въз основа на публикуваната литература и резултатите от фармакокинетичното проучване, използвани, за да се направи връзка между Loraxin и публикуваната литература, значението на подадените литературни данни, които касаят продукт, различен от предназначения за пускане на пазара, не е разгледано по задоволителен начин. Тъй като не може да се установи дали евентуално по-ниска или по-висока експозиция към лоратадин в сравнение с тази след приложение на продукта, използван в основните клинични проучвания, описани в подадената литература, би предизвикала опасения относно ефикасността или безопасността, CHMP подчертава съображението си, че това представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Основания за отказ

Въз основа на подадените библиографски данни, разглеждани съвместно с фармацевтичната, фармакокинетичната и клиничната документация, ПРУ не успява да установи значението на тези данни, за да демонстрира безопасността и ефикасността на Loraxin.

Като има предвид, че:

- Комитетът разглежда известието за сезирането, задействано от Финландия по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета. Полша и Швеция считат, че издаването на разрешение за употреба представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве;
- Данните, на които се позовава ПРУ, не се считат за достатъчни, за да отговорят на въпроса какво значение за ефикасността и безопасността при всяко от показанията би могла да има евентуална разлика в сравнение с експозицията след приложението на продукта, използван при основните клинични проучвания, описани в подадената библиография;
- Предоставените данни не демонстрират, че Loraxin е сходен с продукта, използван в основните клинични проучвания, описани в подадената библиография. С оглед на тази липса на доказателства Комитетът вижда основания за опасенията, повдигнати от държавите членки относно потенциалния сериозен риск за общественото здраве;

CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба на Loraxin и свързани с него имена (вж. приложение I).

Разрешението за употреба на Loraxin и свързани с него имена трябва да бъде спряно в референтната държава членка, където понастоящем продуктът е разрешен за употреба, докато не бъдат представени задоволителни данни, които да позволят да се прецени, че въпреки съществуващите разлики в лекарствените форми Loraxin и продуктите, включени в литературните източници, се считат за сходни, така че данните, получени за тези продукти, да могат да се приемат за относими към Loraxin и следователно да разсеят опасенията за потенциален сериозен риск за общественото здраве, изтъкнат от Полша и Швеция.

Приложение III

Условия за отмяна на спирането на разрешенията за употреба

За да бъде отменено спирането, притежателят на разрешението за употреба трябва да предостави на националните компетентни органи следното:

Притежателят на разрешение за употреба трябва да представи задоволителни данни, които да позволят да се прецени, че въпреки съществуващите разлики в лекарствените форми Logaxin и продуктите, включени в литературните източници, се считат за сходни, така че данните, получени за тези продукти, да могат да се приемат за относими към Loraxin.