Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, obsahů léčivých látek v léčivých přípravcích, způsobu podání, žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci v členských státec

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název přípravku**	**Obsah léčivých látek**	**Léková forma**	**Cesta podání**
Česká republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tableta	Perorální podání
Dánsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Perorální podání
Estonsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Perorální podání
Finsko	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Perorální podání
Maďarsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Perorální podání
Lotyšsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tableta	Perorální podání
Litva		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Perorální podání
Norsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Perorální podání
Polsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Perorální podání

Slovenská republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tableta	Perorální podání
Slovinsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tableta	Perorální podání
Švédsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Loraxin a souvisejících názvů (viz příloha I)

Loratadin je dlouhodobě působící antihistaminikum druhé generace bez sedativních účinků a bez významné antimuskarinové aktivity. Přípravek Loraxin 10 mg je běžná lisovaná tableta s okamžitým uvolňováním, která obsahuje léčivou látku loratadin. Loratadin byl poprvé registrován v Belgii v roce 1987 pod názvem Claritine 10mg tablety.

Žádost o registraci přípravku postupem vzájemného uznávání předložená pro léčivý přípravek Loraxin 10mg tablety se odvolává na dobře zavedené použití podle článku 10a směrnice 2001/83/ES. Žádost pro přípravek Loraxin je proto založena na veřejně dostupných bibliografických údajích, jelikož pokud je možné prokázat, že léčivé látky léčivého přípravku mají dobře zavedené léčebné použití ve Společenství po dobu alespoň deseti let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, je možné nahradit výsledky předklinických a klinických studií podrobnými odkazy na publikovanou vědeckou literaturu (informace přístupné ve veřejné doméně).

Použití loratadinu je v klinické praxi rozšířené a k dokladování účinnosti a bezpečnosti byla předložena řada publikovaných prací. Ve většině klinických studií, na které předložená literatura odkazuje, však nebyl přípravek jasně definován. V těchto studiích byly použity přípravky s loratadinem v různé síle, od 5 mg až do 40 mg. Zamýšlenou denní dávkou přípravku Loraxin je 10 mg. V uvedených studiích byly zkoumány farmakokinetické parametry jak po podání jedné dávky loratadinu, tak i po podávání denní dávky 40 mg loratadinu po dobu 10 dnů. Zkoumanou populací byli jak zdraví dospělí dobrovolníci, tak i děti a pacienti s poškozením ledvin.

V části II odst. 1 písm. d) přílohy I směrnice 2001/83/ES se uvádí, že „v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku, který má být uveden na trh. Musí být rozhodnuto, zda může být posuzovaný přípravek považován za podobný přípravku, kterému byla udělena registrace i přes existující rozdíly."

Aby prokázal závažnost bibliografických údajů použitých na podporu žádosti pro přípravek Loraxin, odvolával se držitel rozhodnutí o registraci na farmaceutické, farmakokinetické a klinické údaje.

- Farmaceutické údaje

Argument držitele rozhodnutí o registraci, že literatura týkající se původního přípravku je na základě předložených farmaceutických údajů relevantní i pro jeho přípravek, nepovažuje výbor CHMP za vědecky platný. Loratadin není látkou třídy I (vysoká rozpustnost – vysoká permeabilita) ani třídy III (vysoká rozpustnost – nízká permeabilita) podle systému BCS (biofarmaceutického klasifikačního systému), což by jinak extrapolaci na základě farmaceutických údajů mohlo podporovat. Jedná se o látku třídy II (nízká rozpustnost – vysoká permeabilita) nebo třídy IV (nízká rozpustnost – nízká permeabilita) podle systému BCS, takže by na podporu významnosti bibliografických údajů pro prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku Loraxin bylo zapotřebí dalších údajů.

- Farmakokinetické údaje

Výbor CHMP posoudil zprávu z farmakokinetické studie (zpráva V-808), kterou držitel rozhodnutí o registraci předložil na podporu žádosti o registraci, protože v případě dobře zavedeného použití lze zařazení farmakokinetických údajů na podporu žádosti zvážit, pokud jsou předkládány s cílem prokázat významnost použité literatury pro prokázání bezpečnosti a účinnosti příslušného přípravku. Jednalo se o zkříženou studii bioekvivalence se dvěma obdobími zahrnující pouhých 40 subjektů (celkem 80 samostatných použití léčiva).

Z výsledků vyplývá, že 90% interval spolehlivosti AUC_t (0,727–0,967) a C_{max} (0,727–0,945) testovaného přípravku (Loraxin) vůči přípravku Clarityn není ve shodě s intervalem přijatelnosti, jenž činí 0,8–1,25. U metabolitu desloratadinu sice 90% interval spolehlivosti pro AUC_t (0,884–1,035) i C_{max} (0,882–0,989) uvnitř intervalu přijatelnosti leží, výbor CHMP byl nicméně toho názoru, že předložené bibliografické údaje nejsou těmito farmakokinetickými údaji podpořeny, protože hodnocení bioekvivalence by mělo být v zásadě založeno na zjištěných koncentracích základní sloučeniny (v tomto případě loratadinu, a nikoli desloratadinu). Závažnější je ovšem skutečnost, že citlivost testu se pro detekci nízkých koncentrací základní sloučeniny (i hlavního metabolitu desloratadinu) jevila jako nedostatečná. Spodní mez detekce byla u použité analytické metody 0,2 ng/ml, v důsledku čehož leželo 50 % koncentrací loratadinu/desloratadinu ve vzorcích plazmy pod spodní mezí stanovení, a nemohlo tedy být stanoveno. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že předloženou zprávou z farmakokinetické studie V-808 není významnost bibliografických údajů předložených k prokázání bezpečnosti a účinnosti přípravku Loraxin potvrzena.

- Klinické údaje

K dalším klinickým údajům na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravku Loraxin předložil držitel rozhodnutí o registraci dvě odborné zprávy. Jedna z nich však neobsahuje žádné údaje týkající se vztahů mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi (nebo reakce na dávku). Druhá zpráva sice určité informace týkající se reakce na dávku obsahuje, ty se však týkají pouze kopřivky. Proto výbor CHMP dospěl k závěru, že poskytnuté klinické údaje jsou velmi omezené a nemají dostatečnou výpovědní hodnotu k posouzení, co mohou případné rozdíly v expozici oproti expozici získané po podání přípravku používaného v pivotních klinických studiích popsaných v předložené bibliografii znamenat u jednotlivých indikací z hlediska účinnosti a bezpečnosti.

Celkový závěr

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor CHMP usoudil, že farmaceutické, farmakokinetické ani klinické údaje/dokumentace, na které se držitel rozhodnutí o registraci odvolával, nejsou ke stanovení významnosti bibliografických údajů pro přípravek Loraxin dostatečné.

Postup přehodnocení

Poté, co výbor CHMP přijal na svém zasedání v červnu 2012 stanovisko a doporučení, obdržel od držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Vitabalans Oy, dne 6. července 2012 žádost o přehodnocení a dne 31. srpna 2012 mu bylo předloženo podrobné zdůvodnění. Držitel rozhodnutí o registraci prezentoval svoje zdůvodnění také při ústním vysvětlení dne 16. října 2012.

Držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil nesouhlas s některými procedurálními aspekty postupu vzájemného uznávání, postupu skupiny CMD(h) a postupu přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

Je však třeba poznamenat, že výbor CHMP je vědecký výbor, a ačkoliv jedná v právním rámci, nemůže se zabývat specifickým významem procedurálních a právních aspektů administrativních postupů stanovených v právních předpisech. Procedurální a právní záležitosti leží tedy mimo oblast působnosti výboru CHMP, a proto se přehodnocení postupu přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES zaměřilo pouze na vědecké body uvedené v důvodech pro přehodnocení.

Držitel rozhodnutí o registraci vyjádřil svůj nesouhlas se stanoviskem výboru CHMP, přičemž se zaměřil na vědecké odůvodnění následujících bodů, u nichž namítá, že nebyla předložena jasná zdůvodnění nebo důkazy:

☐ proč by použitý přípravek s loratadinem 10 mg představoval možné závažné riziko pro veřejné zdraví,

☐ jakým způsobem by použitý přípravek s loratadinem 10 mg představoval možné závažné riziko pro veřejné zdraví.

Jak bylo zmíněno výše, v příloze I směrnice 2001/83/ES se uvádí, že v neklinickém a/nebo klinickém přehledu musí být vysvětlena závažnost všech předložených údajů týkajících se přípravku, jenž je předmětem žádosti. K prokázání návaznosti přípravku Loraxin na podobný přípravek může být tedy zapotřebí vědecky platný přístup, jako je prokázání srovnatelné kinetiky.

Dále je třeba vzít v úvahu, že podle Pokynu pro definici možného závažného rizika pro veřejné zdraví může být za možné závažné riziko pro veřejné zdraví u daného léčivého přípravku považována skutečnost, že údaje předložené na podporu terapeutické účinnosti nepředstavují podložené zdůvodnění tvrzení o účinnosti a/nebo že klinické údaje týkající se bezpečnosti neposkytují odpovídající podporu pro závěr, že všechny otázky bezpečnosti byly vhodným a dostatečným způsobem zohledněny.

Během postupu přehodnocení držitel rozhodnutí o registraci dostatečně neprokázal, že publikovanou literaturu o loratadinu lze přímo uplatnit na přípravek Loraxin. Jak bylo zmíněno dříve, byla pro prokázání návaznosti přípravku Loraxin na publikovanou literaturu poskytnuta farmakokinetická studie, kde však hodnoty AUC_t a C_{max} přípravku Loraxin vůči přípravku Clarityn neodpovídají intervalu přijatelnosti 0,8–1,25 pro základní sloučeninu loratadin.

Přehodnocení těchto údajů a také zvážení dvou odborných zpráv předložených držitelem rozhodnutí o registraci potvrdily, že výsledky farmakokinetické studie nejsou pro loratadin spolehlivé. V několika vzorcích plazmy ležela koncentrace loratadinu pod nejnižší hladinou stanovení. Absorpční parametry loratadinu se navíc mezi jednotlivými subjekty značně lišily.

Podle výsledků farmakokinetické studie použité k prokázání návaznosti přípravku Loraxin na publikovanou literaturu existuje možnost rozdílné expozice po podání přípravku Loraxin oproti přípravku Clarityn a držitel rozhodnutí o registraci dostatečně nezdůvodnil, proč je nepravděpodobné, že by tento případný rozdíl v expozici vedl ke klinicky významnému rozdílu v účinnosti a bezpečnosti.

Odborné zprávy předložené během postupu přezkoumání naznačují, že podle výsledků podpůrné farmakokinetické studie předložené držitelem rozhodnutí o registraci může být expozice loratadinu mírně nižší. Problematika významných rozdílů účinnosti z důvodu nižší expozice však není ani v jedné odborné zprávě dostatečně zohledněna.

Celkově se výbor CHMP nadále domníval, že vzhledem ke svým omezením nepotvrzuje studie významnost předložených bibliografických údajů k prokázání bezpečnosti a účinnosti přípravku Loraxin.

Rovněž se konstatuje, že bezpečnostní rizika vyplývající z možných vyšších expozic nebyla držitelem rozhodnutí o registraci dostatečně zohledněna.

Publikovanou literaturou ani výsledky farmakokinetické studie použitými k prokázání návaznosti přípravku Loraxin na publikovanou literaturu nebyla významnost předložených údajů z literatury, které se týkají přípravku odlišného od přípravku určeného k uvedení na trh, dostatečně potvrzena. Jelikož nebylo možné stanovit, zda případná nižší nebo vyšší expozice loratadinu ve srovnání s expozicí získanou po podání přípravku používaného v pivotních klinických studiích, na něž se předložená literatura odvolává, představuje z hlediska účinnosti či bezpečnosti riziko, nebo nikoli, výbor CHMP se nadále obával, že tato skutečnost představuje možné závažné riziko pro veřejné zdraví.

Zdůvodnění zamítnutí

Držitel rozhodnutí o registraci neprokázal významnost předložených bibliografických údajů ve spojení s farmaceutickou, farmakokinetickou a klinickou dokumentací při prokazování bezpečnosti a účinnosti přípravku Loraxin.

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciované Finskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES. Švédsko a Polsko byly toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje možné závažné riziko pro veřejné zdraví,
- údaje, na které se držitel rozhodnutí o registraci odvolával, nelze považovat za dostatečné z hlediska zhodnocení, co mohou případné rozdíly v expozici v porovnání s expozicí získanou po podání přípravku používaného v pivotních klinických studiích popsaných v předložené bibliografii znamenat u jednotlivých indikací z hlediska účinnosti a bezpečnosti,
- poskytnuté údaje neprokazují, že je přípravek Loraxin podobný přípravku použitému v pivotních klinických studiích popsaných v předložené bibliografii. Výbor s ohledem na nedostatek důkazů usoudil, že obavy členských států týkající se možného závažného rizika pro veřejné zdraví jsou podložené,

výbor CHMP doporučil udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Loraxin a související názvy (viz příloha I) zamítnout.

Rozhodnutí o registraci přípravku Loraxin a souvisejících názvů bude muset být v referenčním členském státě, kde je přípravek v současnosti registrován, pozastaveno až do doby, kdy budou předloženy odpovídající údaje k podloženému odůvodnění závěru, že i přes existující rozdíly v lékových formách lze přípravek Loraxin a přípravky, jichž se týkají literární odkazy, považovat za vzájemně podobné do té míry, že údaje získané u těchto přípravků lze považovat za relevantní i pro přípravek Loraxin, a tím tedy vyřešit otázku možného závažného rizika pro veřejné zdraví, na kterou poukázalo Švédsko a Polsko.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Aby mohlo být pozastavení rozhodnutí o registraci odvoláno, musí držitel rozhodnutí o registraci předložit příslušným vnitrostátním orgánům toto:

Na držiteli rozhodnutí o registraci se požaduje, aby předložil odpovídající údaje umožňující podložený závěr, že i přes existující rozdíly v lékové formě lze přípravek Loraxin a přípravky, o nichž se pojednává v literárních odkazech, považovat za vzájemně podobné do té míry, že údaje získané u těchto přípravků je možno považovat za významné i pro přípravek Loraxin.