Bilag I

Fortegnelse over lægemidlernes navne, lægemiddelform, styrke, indgivelsesvej, ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse i Medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Ansøger	(Handels)navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Tjekkiet		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablet	oral anvendelse
Danmark		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oral anvendelse
Estland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oral anvendelse
Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oral anvendelse
Ungarn		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oral anvendelse
Letland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablet	oral anvendelse
Litauen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oral anvendelse

Norge		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oral anvendelse
Polen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oral anvendelse
Slovak Republik		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablet	oral anvendelse
Slovenien		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablet	oral anvendelse
Sver		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oral anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Loraxin og relaterede navne (se bilag I)

Loratadin er et andengenerations langtidsvirkende, non-sederende antihistamin uden nævneværdig antimuskarin aktivitet. Loraxin 10 mg er en konventionel tablet med umiddelbar udløsning, der indeholder loratadin som aktivt stof. Loratadin blev først godkendt i 1987 i Belgien som 10-mg-tabletter under navnet Claritine.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Loraxin er indgivet i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure og vedrører en almindelig anerkendt anvendelse i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/83/EF. Ansøgningen for Loraxin er derfor baseret på offentligt tilgængelige bibliografiske data, idet resultaterne af prækliniske og kliniske undersøgelser kan erstattes af henvisninger til offentliggjort faglitteratur (oplysninger, der er offentligt tilgængelige), hvis det kan påvises, at de aktive stoffer i et lægemiddel har haft almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i Fællesskabet i mindst 10 år og er effektive og tilstrækkelig sikre.

Loratadin har udbredt klinisk anvendelse, og der er forelagt en række publikationer til støtte for dets virkning og sikkerhed. For størstedelen af de kliniske undersøgelser, der henvises til i den forelagte litteratur, var der ingen tydelig angivelse af det anvendte lægemiddel. Disse undersøgelser omfattede lægemidler indeholdende loratadin i forskellige styrker fra 5 mg op til 40 mg. Den tilsigtede daglige dosis af Loraxin er 10 mg. I undersøgelserne blev de farmakokinetiske parametre undersøgt dels efter enkeltdosisindgivelse, dels efter 10 dage med 40 mg loratadin dagligt. De undersøgte populationer var raske voksne forsøgspersoner samt børn og patienter med nedsat nyrefunktion.

Bilag I, del II, punkt 1, litra d), til direktiv 2001/83/EF fastslår, at "de ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det lægemiddel, der er undersøgt, kan anses for at svare til det lægemiddel, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle."

For at påvise relevansen af de bibliografiske data, der anvendes til støtte for ansøgningen om Loraxin, henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til farmaceutiske, farmakokinetiske og kliniske data.

- Farmaceutiske data

CHMP finder ikke videnskabeligt holdepunkt for markedsføringstilladelsesindehaverens argumentation om, at litteraturen om det oprindelige lægemiddel er relevant for det ansøgte lægemiddel på grundlag af de forelagte farmaceutiske data. Loratadin er ikke et stof af BCS-klasse I (høj opløselighed – høj permeabilitet) eller III (høj opløselighed – lav permeabilitet), hvilket ellers kunne have støttet en ekstrapolering på grundlag af de farmaceutiske data. Der er i stedet tale om et stof af BCS-klasse II (lav opløselighed – høj permeabilitet) eller IV (lav opløselighed – lav permeabilitet), hvorfor der kræves supplerende oplysninger om stoffet til støtte for relevansen af de bibliografiske data for at godtgøre virkningen og sikkerheden af Loraxin.

- Farmakokinetiske data

CHMP tog rapporten om en farmakokinetisk undersøgelse (rapport V-808), som blev forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen til støtte for ansøgningen, i betragtning, idet der kunne tages hensyn til farmakokinetiske data til støtte for en ansøgning vedrørende en almindeligt anerkendt anvendelse, når disse har til formål at påvise relevansen af den anvendte litteratur til påvisning af sikkerheden og virkningen af lægemidlet. Undersøgelsen var en bioækvivalensundersøgelse med

overkrydsning i to perioder med deltagelse af kun 40 personer (i alt 80 separate indtagelser af lægemidlet).

Undersøgelsen resulterede i 90-%-sikkerhedsintervaller for den relative størrelse af AUC_t på [0,727-0,967] og for C_{max} på [0,727-0,945] for testlægemidlet (Loraxin) i forhold til Clarityn. Dette var ikke i inden for acceptintervallet på 0,8-1,25. For metabolitten desloratadin var 90-%-sikkerhedsintervallet for AUC_t ([0,884-1,035]) og C_{max} ([0,822-0,989]) inden for acceptintervallet. CHMP fandt imidlertid, at de farmakokinetiske data ikke støttede de forelagte bibliografiske data, da vurderingen af bioækvivalens i princippet skal baseres på koncentrationen af moderstoffet (dvs. loratadin og ikke desloratadin). Yderligere vægt må tillægges det forhold, at følsomheden af det anvendte assay blev anset for utilstrækkelig til påvisning af lave koncentrationer af moderstoffet (og af hovedmetabolitten, desloratadin). Den nedre detektionsgrænse for den anvendte analysemetode var 0,2 ng/ml, hvorfor over 50 % af plasmaprøverne af loratadin/desloratadin var under den nedre kvantificeringsgrænse og ikke kunne bestemmes. Derfor var det CHMP's opfattelse, at den forelagte farmakokinetiske undersøgelsesrapport V-808 ikke bekræftede relevansen af de bibliografiske data, der var forelagt til påvisning af sikkerheden og virkningen af Loraxin.

- Kliniske data

Vedrørende de supplerende kliniske data til støtte for virkningen og sikkerheden af Loraxin har indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagt to ekspertrapporter. Den ene rapport indeholder imidlertid ingen data om PK/PD-sammenhængen (eller dosis/respons). Den anden rapport indeholder visse oplysninger om dosis/respons, men kun vedrørende urticaria. CHMP anså derfor de forelagte meget begrænsede kliniske data for at være for svage til at klarlægge betydningen af en potentiel forskel i eksponering i forhold til eksponeringen fra det lægemiddel, der blev anvendt i de kliniske hovedundersøgelser i den forelagte bibliografi, hvad angår virkningen og sikkerheden ved de enkelte indikationer.

Samlet konklusion

På ovenstående baggrund fandt CHMP, at den farmaceutiske, farmakokinetiske og kliniske dokumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelsen henviser til, ikke kunne anses for tilstrækkelig til at fastslå relevansen af de bibliografiske data for Loraxin.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse og anbefalinger på mødet i juni 2012 blev der den 6. juli 2012 modtaget en anmodning om revurdering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, Vitabalans Oy. Den detaljerede begrundelse blev forelagt den 31. august 2012. Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde endvidere for sin begrundelse ved en mundtlig fremlæggelse den 16. oktober 2012.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav udtryk for sin uenighed med hensyn til visse proceduremæssige aspekter af den gensidige anerkendelsesprocedure, CMD(h)-proceduren og indbringelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2000/83/EF.

Det må imidlertid bemærkes, at CHMP er et videnskabeligt udvalg, som, skønt det arbejder inden for lovmæssige rammer, ikke kan drøfte den nærmere berettigelse af de proceduremæssige og retlige aspekter af de administrative procedurer, der er fastlagt i lovgivningen. Proceduremæssige og retlige hensyn er således uden for CHMP's beføjelser, hvorfor revurderingen af indbringelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF alene omfattede de videnskabelige punkter, der henvises til i begrundelsen for den fornyede overvejelse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav udtryk for uenighed i CHMP's udtalelse og rettede sin videnskabelige begrundelse mod følgende punkter, som ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen mangler en forklaring i form af en klar begrundelse eller evidens for:

☐ hvorfor det ansøgte lægemiddel indeholdende loratadin, 10 mg, ville medføre potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed

☐ hvordan det ansøgte lægemiddel indeholdende loratadin, 10 mg, ville medføre mulig alvorlig risiko for den offentlige sundhed.

Som nævnt fastlægges det i del II, punkt 1, litra d), i bilag I til direktiv 2001/83/EF, at de ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det kan derfor være nødvendigt med en videnskabeligt holdbar tilgang, såsom påvisning af sammenlignelig kinetik, til at bygge bro fra Loraxin til et lignende lægemiddel.

Derudover bemærkes, at der i henhold til "Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health" kan antages at foreligge potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed i forbindelse med et givet lægemiddel, hvis de forelagte data til støtte for den terapeutiske virkning ikke giver rimelig begrundelse for den påberåbte virkning, og/eller hvis de kliniske sikkerhedsdata ikke giver tilstrækkeligt grundlag for at konkludere, at alle potentielle sikkerhedsproblemer er løst på passende og tilstrækkelig vis.

I forbindelse med revurderingsproceduren har indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke tilfredsstillende godtgjort, at den offentliggjorte faglitteratur vedrørende loratadin kan anvendes direkte på Loraxin. Som anført blev der forelagt en farmakokinetisk undersøgelse til at forbinde Loraxin med den offentliggjorte faglitteratur. I forhold til lægemidlet Clarityn var værdierne af AUC_t og C_{max} for Loraxin imidlertid ikke i overensstemmelse med acceptintervallet på 0,8-1,25 for moderstoffet, loratadin.

En revurdering af disse data og af de to ekspertrapporter, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, bekræftede, at resultaterne af den farmakokinetiske undersøgelser ikke var pålidelige for loratadin. I flere plasmaprøver lå koncentrationen af loratadin under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ). Desuden var der udtalt interindividuel variabilitet i absorptionsparametrene for loratadin.

Resultaterne af den farmakokinetiske undersøgelse, der er anvendt til at forbinde Loraxin med den offentliggjorte faglitteratur, giver mulighed for en potentiel forskel i eksponering efter administration af henholdsvis Loraxin og Clarityn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke i tilfredsstillende grad begrundet, hvorfor denne potentielle forskel i eksponering ikke forventes at medføre en klinisk betydningsfuld forskel i virkning eller sikkerhed.

De ekspertrapporter, der er indsendt under indbringelsesproceduren, antyder, at der kan være tale om en lidt lavere eksponering for loratadin ud fra resultaterne af den støttende farmakokinetiske undersøgelse, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. I ingen af de to ekspertrapporter tages der tilstrækkelig stilling til betænkelighederne vedrørende muligheden af en betydningsfuld forskel i virkning som følge af lavere eksponering.

Overordnet var CHMP fortsat af den opfattelse, at undersøgelsen som følge af sine begrænsninger ikke kunne bekræfte relevansen af den forelagte bibliografiske oversigt til påvisning af sikkerheden og virkningen af Loraxin.

Desuden bemærkes, at indehaveren af markedsføringstilladelsen heller ikke har taget fyldestgørende stilling til muligheden af sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved potentielt højere eksponering.

På grundlag af den bibliografiske oversigt og resultaterne af den farmakokinetiske undersøgelser, der er anvendt til brobygning mellem Loraxin og den bibliografiske oversigt, savnedes fyldestgørende stillingtagen til relevansen af den forelagte bibliografiske oversigt vedrørende et lægemiddel, der er forskelligt fra det ansøgte lægemiddel. Det kunne ikke fastslås, om der var anledning til betænkelighed vedrørende sikkerhed eller virkning på grund af potentielt lavere eller højere eksponering for loratadin i forhold til eksponeringen fra det lægemiddel, der blev anvendt i de kliniske hovedundersøgelser, der er beskrevet i den forelagte bibliografiske oversigt. CHMP fastholdt derfor sin betænkelighed om, at der er en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed.

Begrundelse for afslag

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke godtgjort relevansen af den forelagte bibliografiske oversigt kombineret med den farmaceutiske, farmakokinetiske og kliniske dokumentation med henblik på at påvise sikkerheden og virkningen af Loraxin.

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Finland i henhold til artikel 29, stk. 4, i Rådets direktiv 2001/83/EF. Sverige og Polen fandt, at udstedelse af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed.
- De data, der henvises til af indehaveren af markedsføringstilladelsen, anses ikke for at give tilstrækkeligt grundlag for at vurdere den betydning, en potentiel forskel i eksponering i forhold til eksponeringen fra det lægemiddel, der er anvendt i de kliniske hovedundersøgelser i den forelagte bibliografiske oversigt, vil have for virkningen og sikkerheden ved hver indikation.
- De forelagte data viser ikke, at Loraxin svarer til det lægemiddel, der er anvendt i de kliniske hovedundersøgelser, der beskrives i den forelagte bibliografiske oversigt. På baggrund af denne manglende dokumentation fandt udvalget det berettiget, at medlemsstaterne har rejst betænkelighed ved den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed.

anbefalede CHMP afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for Loraxin og relaterede navne (se bilag I).

Markedsføringstilladelsen for Loraxin og relaterede navne skal suspenderes i referencemedlemsstaten, hvor lægemidlet på nuværende tidspunkt er godkendt, indtil der fremlægges tilstrækkelige data til vurdering af, om Loraxin trods de eksisterende forskelle i formuleringen kan anses for at svare til de lægemidler, der er omfattet af litteraturhenvisningerne, så at resultaterne med disse lægemidler kan anses for at være relevante for Loraxin, og den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed, der er påpeget af Sverige og Polen, derved afhjælpes.

Bilag III

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge følgende for de kompetente nationale myndigheder:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes om at fremlægge fyldestgørende data til bedømmelse af, om Loraxin trods de eksisterende forskelle i formuleringen kan anses for at svare til de lægemidler, der er omfattet af bibliografien, således at de data, der er genereret vedrørende disse lægemidler, kan anses for relevante for Loraxin.