Anhang I

Verzeichnis der Bezeichnungen, der Darreichungsform, der Stärken der Arzneimittel, der Art der Anwendung, des Antragstellers, des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat (EU/EWR)	Pharmazeutischer Unternehmer	Antragsteller	(Phantasie)-bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Tschechische Republik		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Dänemark		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Estland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Finnland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Ungarn		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Lettland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Litauen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	Tablette	zum Einnehmen

Norwegen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Polen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Slowakischen Republik		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Slowenien		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Schweden		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	Tablette	zum Einnehmen

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Loraxin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Loratadin ist ein langwirksames, nicht-sedierendes Antihistamin der zweiten Generation ohne bedeutende Antimuskarinaktivität. Bei Loraxin 10 mg handelt es sich um eine herkömmliche gepresste Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die Loratadin als Wirkstoff enthält. Loratadin wurde erstmals als Claritine 10 mg Tablette 1987 in Belgien zugelassen.

Der Antrag auf Zulassung über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, der für das Arzneimittel Loraxin 10 mg Tabletten vorgelegt wurde, ist ein Antrag auf Zulassung aufgrund allgemeiner medizinischer Verwendung (Well Established Use, WEU) gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG. Der Antrag für Loraxin basiert daher auf öffentlich zugänglichen bibliografischen Daten, da Ergebnisse der präklinischen und klinischen Prüfungen durch detaillierte Verweise auf die veröffentlichte wissenschaftliche Literatur (Informationen, die jedermann zugänglich sind) ersetzt werden können, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Wirkstoffe eines Arzneimittels innerhalb der Gemeinschaft über mindestens zehn Jahre allgemein medizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen.

Loratadin findet in der klinischen Praxis breite Anwendung und es wurde eine Reihe von veröffentlichten Arbeiten zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt. In den meisten klinischen Studien, auf die in der vorgelegten Literatur verwiesen wurde, war das Arzneimittel nicht eindeutig definiert. Diese Studien umfassten Loratadin-Präparate in mehreren Stärken, die von 5 mg bis zu 40 mg reichten. Die vorgesehene tägliche Dosis von Loraxin beträgt 10 mg. In diesen Studien wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Verabreichung einer Einzeldosis sowie nach einer zehntägigen Verabreichung (40 mg/Tag) von Loratadin untersucht. Die untersuchten Populationen umfassten sowohl gesunde erwachsene Probanden als auch Kinder und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

In Teil II. Absatz 1 Buchstabe d von Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG ist Folgendes angeführt: „Aus den präklinischen und/oder klinischen Übersichten muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in den Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde."

Um die Relevanz der zur Stützung des Antrags für Loraxin verwendeten bibliografischen Daten aufzuzeigen, verwies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf pharmazeutische, pharmakokinetische und klinische Daten.

- Pharmazeutische Daten

Das Argument des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die Literatur zu dem Ursprungsprodukt für sein Arzneimittel auf der Grundlage der vorgelegten pharmazeutischen Daten relevant ist, wurde vom CHMP als nicht wissenschaftlich fundiert erachtet. Loratadin ist keine Substanz der BCS-Klasse I (hohe Löslichkeit – hohe Permeabilität) oder III (hohe Löslichkeit – niedrige Permeabilität), andernfalls hätte eine Extrapolation auf der Grundlage der pharmazeutischen Daten gestützt werden können. Da es eine Substanz der BCS-Klasse II (niedrige Löslichkeit – hohe Permeabilität) oder IV (niedrige Löslichkeit – niedrige Permeabilität) ist, wären stattdessen zusätzliche Daten erforderlich, um die Relevanz der bibliografischen Daten für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Loraxin zu untermauern.

- Pharmakokinetische Daten

Der Bericht zu einer pharmakokinetischen Studie (Bericht V-808), der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung des Zulassungsantrags vorgelegt wurde, wurde vom CHMP berücksichtigt, da die Einbeziehung von pharmakokinetischen Daten zur Stützung eines Antrags auf Zulassung aufgrund allgemeiner medizinischer Verwendung berücksichtigt werden kann, wenn sie dazu dient, die Relevanz der Literatur aufzuzeigen, die zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels verwendet wurde. Bei dieser Studie handelte es sich um eine zweiphasige Bioäquivalenzstudie im Crossover-Design mit nur 40 Probanden (bei insgesamt 80 einzelnen Arzneimitteleinnahme-Ereignissen).

Die Ergebnisse zeigen, dass das 90 %-Konfidenzintervall von AUC_t (0,727-0,967) und C_{max} (0,727-0,945) des Testpräparats (Loraxin) gegenüber dem Arzneimittel Clarityn nicht dem Akzeptanzbereich von 0,8-1,25 entspricht. Obwohl das 90 %-Konfidenzintervall von AUC_t (0,884-1,035) und C_{max} (0,822-0,989) des Metaboliten Desloratadin innerhalb des Akzeptanzbereichs lag, vertrat der CHMP die Ansicht, dass die pharmakokinetischen Daten die vorgelegten bibliografischen Daten nicht stützten, da die Bewertung der Bioäquivalenz prinzipiell auf gemessenen Konzentrationen der Ausgangsverbindung gründen muss (in diesem Fall Loratadin und nicht Desloratadin). Zudem wurde die Testempfindlichkeit für den Nachweis von niedrigen Konzentrationen der Ausgangsverbindung (und des Hauptmetaboliten Desloratadin) als unzureichend erachtet. Die untere Nachweisgrenze betrug bei dem angewandten Analyseverfahren 0,2 ng/ml und daher lagen über 50 % der Konzentrationen von Loratadin/Desloratadin in den Plasmaproben unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze und konnten nicht bestimmt werden. Der CHMP vertrat daher die Ansicht, dass der vorgelegte pharmakokinetische Studienbericht V-808 die Relevanz der zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Loraxin vorgelegten bibliografischen Daten nicht bestätigt.

- Klinische Daten

Was die ergänzenden klinischen Daten zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Loraxin betrifft, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zwei Sachverständigengutachten vor. Allerdings enthält eines der Gutachten keine Daten zu PK/PD (oder Dosis-Wirkungs)-Beziehungen. Der andere Bericht enthielt zwar einige Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung, jedoch bezogen sich diese lediglich auf Urtikaria. Daher erachtete der CHMP die vorgelegten klinischen Daten als sehr begrenzt und nicht aussagekräftig genug, um Aufschluss darüber zu geben, was für die Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Indikationen ein möglicher Unterschied in der Exposition im Vergleich zu der Exposition bedeuten könnte, die sich nach Verabreichung des Arzneimittels ergibt, das in den in der vorgelegten Literatur beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Studien verwendet wurde.

Übergreifende Schlussfolgerung

In Anbetracht des vorstehend Genannten gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die pharmazeutische(n), pharmakokinetische(n) und klinische(n) Dokumentation/Daten auf die sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezog, nicht als ausreichend zu betrachten war(en), um die Relevanz der bibliografischen Daten für Loraxin nachzuweisen.

Überprüfungsverfahren

Im Nachgang an die Verabschiedung des Gutachtens und der Empfehlungen des CHMP im Rahmen seiner Sitzung im Juni 2012 wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Vitabalans Oy am 6. Juli 2012 eine Überprüfung beantragt. Die detaillierte Begründung wurde am 31. August 2012 übermittelt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen brachte seine Begründung auch am 16. Oktober 2012 im Rahmen einer Anhörung vor.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen brachte seine Nichtübereinstimmung im Hinblick auf einige verfahrensrechtliche Aspekte des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, des Verfahrens der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das

dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel und des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum Ausdruck.

Allerdings sei angemerkt, dass der CHMP ein wissenschaftlicher Ausschuss ist und er, obwohl er innerhalb des Rechtsrahmens tätig ist, die genaue Begründetheit von verfahrensrechtlichen und rechtlichen Aspekten gesetzlich festgelegter Verwaltungsverfahren nicht diskutieren kann. Daher fallen verfahrensrechtliche und rechtliche Erwägungen nicht in den Aufgabenbereich des CHMP und somit konzentrierte man sich bei der Überprüfung des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nur auf die wissenschaftlichen Punkte, die in der Begründung für eine Überprüfung angesprochen wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen brachte seine Nichtübereinstimmung mit dem Gutachten des CHMP zum Ausdruck, wobei er sich bei seiner wissenschaftlichen Begründung auf die nachstehenden Punkte konzentrierte, zu denen er argumentierte, dass keine eindeutigen Rechtfertigungen und Beweise zu deren Erklärung vorgebracht wurden:

- warum das beantragte Arzneimittel Loratadine 10 mg eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit herbeiführen würde.
- wie das beantragte Arzneimittel Loratadine 10 mg eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit herbeiführen würde.

Wie bereits erwähnt, ist in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG angeführt, dass aus den präklinischen und/oder klinischen Übersichten hervorgehen muss, inwiefern vorgelegte Daten in Bezug auf das beantragte Arzneimittel relevant sind. Daher kann ein wissenschaftlich fundierter Ansatz, wie beispielsweise der Nachweis einer vergleichbaren Kinetik, erforderlich sein, um eine Brücke zwischen Loraxin und einem ähnlichen Arzneimittel zu schlagen.

Darüber hinaus sei auch angemerkt, dass gemäß der Leitlinie zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit davon ausgegangen werden kann, dass eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Zusammenhang mit einem bestimmten Arzneimittel vorliegt, wenn die zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit vorgelegten Daten keine solide Begründung für die behaupteten Wirkungen enthalten und/oder die klinischen Sicherheitsdaten keine angemessene Grundlage für die Schlussfolgerung bieten, dass alle potenziellen Fragen im Zusammenhang mit der Sicherheit angemessen und ausreichend aufgegriffen wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat im Rahmen des Überprüfungsverfahrens nicht angemessen nachgewiesen, dass die veröffentlichte Literatur zu Loratadin direkt auf Loraxin anwendbar ist. Wie bereits erörtert, wurde eine pharmakokinetische Studie vorgelegt, um zwischen Loraxin und der veröffentlichten Literatur zu überbrücken. In dieser Studie entsprachen AUC_t und C_{max} von Loraxin gegenüber dem Arzneimittel Clarityn nicht dem Akzeptanzbereich von 0,8-1,25 für die Ausgangsverbindung Loratadin.

Die erneute Überprüfung dieser Daten und die zwei Sachverständigengutachten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, bestätigten, dass die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie nicht zuverlässig für Loratadin sind. Die Konzentration von Loratadin lag in mehreren Plasmaproben unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ). Darüber hinaus zeigten sich erhebliche interindividuelle Schwankungen hinsichtlich der Resorptionsparameter von Loratadin.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie, die zur Überbrückung zwischen Loraxin und der veröffentlichen Literatur verwendet wurden, ist nach Verabreichung von Loraxin im Vergleich zum Arzneimittel Clarityn eine unterschiedliche Exposition möglich, und vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist nicht angemessen begründet worden, weshalb es

unwahrscheinlich ist, dass dieser potenzielle Unterschied in der Exposition einen klinisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit oder Sicherheit bewirkt.

Die im Rahmen des Befassungsverfahrens vorgelegten Sachverständigengutachten legen nahe, dass auf der Grundlage der Ergebnisse der unterstützenden pharmakokinetischen Studie, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, eine leicht niedrigere Exposition gegenüber Loratadin möglich wäre. Allerdings wird dem Beweis dafür, dass sich aus einer niedrigeren Exposition keine Bedenken im Hinblick auf einen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit ergeben, in keinem der Sachverständigenberichte angemessen Rechnung getragen.

Insgesamt war der CHMP weiterhin der Ansicht, dass die Studie aufgrund ihrer Einschränkungen die Relevanz der zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Loraxin vorgelegten bibliografischen Daten nicht bestätigt.

Es sei zudem angemerkt, dass dem Beweis für die Sicherheitsbedenken aufgrund von möglicherweise höheren Expositionen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht angemessen Rechnung getragen wurde.

Auf der Grundlage der veröffentlichten Literatur und der Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie, die zur Überbrückung zwischen Loraxin und der veröffentlichten Literaturdaten verwendet wurden, wurde die Relevanz der vorgelegten Literaturdaten, die ein anderes als das in den Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, nicht zufriedenstellend nachgewiesen. Da nicht nachgewiesen werden konnte, ob eine möglicherweise niedrigere oder höhere Exposition gegenüber Loratadin verglichen mit der Exposition, die sich nach Verabreichung des Arzneimittels ergibt, das in den in der vorgelegten Literatur beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Studien verwendet wurde, ein Problem hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit darstellen könnte, hielt der CHMP seine Bedenken aufrecht, dass hier eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit vorliegt.

Begründung für die Versagung

Auf der Grundlage der vorgelegten bibliografischen Daten und der pharmazeutischen, pharmakokinetischen und klinischen Dokumentation konnte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Relevanz dieser Daten nicht aufzeigen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Loraxin nachzuweisen.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Bekanntmachung des Verfahrens, das von Finnland gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates eingeleitet wurde. Schweden und Polen vertraten die Ansicht, dass die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.
- Die Daten, auf die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Bezug nahm, werden als unzulänglich erachtet, um Aufschluss darüber zu geben, was für die Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Indikationen ein möglicher Unterschied in der Exposition im Vergleich zu der Exposition bedeuten könnte, die sich nach Verabreichung des Arzneimittels ergibt, das in den in der vorgelegten Literatur beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Studien verwendet wurde.
- Die vorgelegten Daten zeigen nicht, dass Loraxin dem Arzneimittel ähnlich ist, das in den in der vorgelegten Literatur beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Studien verwendet wurde. Angesichts dieses Beweismangels erachtete der Ausschuss die Bedenken, die von den Mitgliedstaaten im Hinblick auf die potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erhoben wurden, als begründet.

hat der CHMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Loraxin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) empfohlen.

In dem Referenzmitgliedstaat, in dem das Arzneimittel gegenwärtig zugelassen ist, muss die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Loraxin und zugehörigen Bezeichnungen so lange ausgesetzt werden, bis angemessene Daten vorgelegt werden, anhand derer sich die Aussage treffen lässt, dass Loraxin und die in den Literaturhinweisen angeführten Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede in der Formulierung als ähnlich gelten, sodass die zu diesen Arzneimitteln generierten Daten als relevant für Loraxin betrachtet werden können und folglich der von Schweden und Polen ermittelten potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit Rechnung getragen werden kann.

Anhang III

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Zur Aufhebung der Aussetzung müsste der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden Folgendes vorlegen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird gebeten, angemessene Daten vorzulegen, anhand derer sich die Aussage treffen lässt, dass Loraxin und die in den Literaturhinweisen angeführten Arzneimittel ungeachtet der bestehenden Unterschiede in der Formulierung als ähnlich gelten, sodass die zu diesen Arzneimitteln generierten Daten als relevant für Loraxin betrachtet werden können.