

Anexo I

Relación de los nombres, las formas farmacéuticas, las dosis y las vías de administración del medicamento y solicitantes y titulares de la autorización de comercialización en los estados miembros

Estado miembro UE / EEE	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
República Checa		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	comprimido	Vía oral
Dinamarca		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	comprimido	Vía oral
Estonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	comprimido	Vía oral
Finlandia	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	comprimido	Vía oral
Hungría		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	comprimido	Vía oral
Letonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	comprimido	Vía oral
Lituania		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	comprimido	Vía oral
Noruega		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	comprimido	Vía oral
Polonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500	Loratadine Vitabalans	10 mg	comprimido	Vía oral

Estado miembro UE / EEE	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
		Hämeenlinna Finland				
Eslovaca Republica		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	comprimido	Vía oral
Eslovenia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	comprimido	Vía oral
Suecia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	comprimido	Vía oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Loraxin y denominaciones asociadas (ver el Anexo I)

La loratadina es un antihistamínico no sedante de acción prolongada de segunda generación sin actividad antimuscarínica significativa. Loraxin 10 mg es un comprimido de liberación inmediata formado por compresión convencional, con loratadina como principio activo. La loratadina se autorizó por vez primera en Bélgica en 1987 con la denominación Claritine 10 mg comprimidos.

La solicitud de autorización de comercialización por el procedimiento de reconocimiento mutuo presentada para el medicamento Loraxin 10 mg comprimidos es una solicitud para un uso claramente establecido (WEU) de conformidad con el Artículo 10a de la Directiva 2001/83/CE. Por lo tanto, la solicitud para Loraxin se basa en datos bibliográficos de dominio público, ya que es posible sustituir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos por referencias detalladas a bibliografía científica publicada (información disponible en el dominio público), si puede demostrarse que los principios activos de un medicamento se han empleado en un uso médico claramente establecido en la Comunidad durante al menos diez años, con eficacia reconocida y un nivel de seguridad aceptable.

El uso de la loratadina está extendido en la práctica clínica y se han presentado varios artículos publicados que respaldan su eficacia y seguridad. En la mayoría de los estudios clínicos, a los que se hace referencia en la bibliografía presentada, el producto no estaba definido con claridad. Estos estudios incluían productos con loratadina en varias concentraciones desde 5 mg hasta 40 mg. La dosis diaria prevista para Loraxin es de 10 mg. En estos estudios se han estudiado los parámetros farmacocinéticos después de una dosis única, así como a los 10 días (40 mg/día) de la administración de loratadina. Las poblaciones estudiadas fueron voluntarios adultos sanos, niños y pacientes con insuficiencia renal.

La Sección II.1.d) del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE señala que los «resúmenes clínicos y/o no clínicos deben explicar la relevancia de los datos presentados relativos a un producto distinto del producto que se pretende comercializar. Debe dictaminarse si el producto estudiado puede considerarse similar al producto cuya solicitud de autorización de comercialización se ha presentado a pesar de las diferencias existentes.»

Para demostrar la relevancia de los datos bibliográficos empleados en apoyo de la solicitud de Loraxin, el TAC presentó datos farmacéuticos, farmacocinéticos y clínicos.

- Datos farmacéuticos

El CHMP no considera científicamente válido el razonamiento del TAC en el sentido de que la bibliografía del producto de referencia es relevante para su producto, basándose en los datos farmacéuticos presentados. La loratadina no es una sustancia de clase I según el SCB (alta solubilidad/alta permeabilidad) ni de clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad), lo que podría haber apoyado la extrapolación basándose en los datos farmacéuticos. Como, por el contrario, es una sustancia de clase II según el SCB (baja solubilidad/alta permeabilidad) o IV (baja solubilidad/baja permeabilidad), sería necesario contar con más datos que apoyaran la relevancia de los datos bibliográficos para demostrar la eficacia y seguridad de Loraxin.

- Datos farmacocinéticos

El CHMP examinó el informe de un estudio farmacocinético (Informe V-808) presentado por el TAC en apoyo de la solicitud de autorización de comercialización, ya que podría considerarse la inclusión de datos farmacocinéticos que avalasen una solicitud de uso claramente establecido, si se pretendiese

demostrar la relevancia de la bibliografía empleada para demostrar la seguridad y eficacia del producto en cuestión. Se trató de un estudio cruzado de bioequivalencia en dos periodos realizado solo con 40 pacientes (en total, 80 episodios distintos de administración del fármaco).

Los resultados demuestran que el intervalo de confianza del 90% del AUC_t (0,727-0,967) y la $C_{m\acute{a}x}$ (0,727-0,945) del producto de prueba (Loraxin) respecto al del producto Clarityn no se ajusta al intervalo de aceptación de 0,8-1,25. Aunque el intervalo de confianza del 90% del AUC_t (0,884-1,035) y la $C_{m\acute{a}x}$ (0,822-0,989) del metabolito desloratadina sí estaba dentro del intervalo de aceptación, el CHMP consideró que los datos farmacocinéticos no respaldaban los datos bibliográficos presentados, ya que en principio la evaluación de la bioequivalencia debe basarse en las concentraciones medidas del compuesto original (en este caso, loratadina y no desloratadina). Más importante aún, la sensibilidad del ensayo se consideró insuficiente para detectar concentraciones bajas del compuesto original (y del metabolito principal desloratadina). El límite inferior de detección en el método analítico empleado era de 0,2 ng/ml, y por ello, en más del 50% de las muestras de plasma las concentraciones de loratadina/desloratadina se hallaron por debajo del límite inferior de cuantificación y no fue posible determinarlas. Por lo tanto, el CHMP consideró que el informe del estudio farmacocinético V-808 presentado no confirmaba la relevancia de los datos bibliográficos presentados para demostrar la seguridad y la eficacia de Loraxin.

- Datos clínicos

Con respecto a los datos clínicos adicionales que apoyan la eficacia y la seguridad de Loraxin, el TAC ha presentado dos informes periciales. Sin embargo, uno de los informes no contiene datos sobre las relaciones FC/FD (ni de la respuesta en función de la dosis). Aunque el otro informe contenía alguna información sobre la respuesta en función de la dosis, ésta solo hace referencia a la urticaria. Por lo tanto, el CHMP consideró que los datos clínicos presentados eran muy limitados y no lo bastante sólidos como para discernir qué podrían suponer, en términos de eficacia y seguridad para cada indicación, las posibles diferencias en la exposición respecto a la exposición obtenida tras la administración del producto utilizado en los estudios clínicos fundamentales descritos en la bibliografía presentada.

Conclusión general

En vista de lo anterior, el CHMP consideró que la documentación y/o los datos farmacéuticos, farmacocinéticos y clínicos a los que hace referencia el TAC no eran suficientes para establecer la relevancia de los datos bibliográficos sobre Loraxin.

Procedimiento de revisión

Tras el dictamen del CHMP y las recomendaciones durante la reunión del CHMP en junio de 2012, se recibió una solicitud de revisión del TAC Vitabalans Oy el 6 de julio de 2012 y los motivos detallados se presentaron el 31 de agosto de 2012. El TAC también presentó sus motivos en una aclaración oral el 16 de octubre de 2012.

El TAC expresó su desacuerdo con algunos aspectos relativos al procedimiento de reconocimiento mutuo, al procedimiento en el CMDh y al procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE.

Sin embargo, debe subrayarse que el CHMP es un comité científico y, que aunque opera dentro del marco legal, no puede debatir las cualidades específicas de los aspectos de procedimiento y los aspectos legales de los procedimientos administrativos establecidos en la legislación. Por tanto, las consideraciones de procedimiento y legales están fuera de las competencias del CHMP y la revisión del procedimiento de arbitraje, conforme al Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE, se centró únicamente en los aspectos científicos expuestos en los motivos para la revisión.

El TAC expresó su desacuerdo con el dictamen del CHMP, centrando sus motivos científicos en los siguientes puntos, para los que el TAC argumenta que no se han presentado justificaciones o indicios claros que expliquen:

- ☐ por qué el producto cuya solicitud se presentó, loratadina 10 mg, podría suponer un riesgo grave para la salud pública
- ☐ cómo el producto cuya solicitud se presentó, loratadina 10 mg, podría suponer un riesgo grave para la salud pública

Como se ha mencionado anteriormente, el Anexo I de la Directiva 2001/83/CE indica que los resúmenes clínicos y/o no clínicos deben explicar la relevancia de los datos presentados para el producto cuya solicitud se ha presentado. Por lo tanto, podría ser necesario presentar un enfoque científicamente válido como la demostración de una cinética comparable que relacione a Loraxin con un producto similar.

Además, cabe destacar también que, de acuerdo con la directriz sobre «Definición de un posible riesgo grave para la salud pública en relación con un medicamento particular», solo cabe considerar que dicho riesgo existe si los datos presentados para respaldar la eficacia terapéutica no aportan una justificación sólida a la pretensión de eficacia y/o los datos sobre seguridad clínica no respaldan adecuadamente la conclusión de que se hubieran resuelto apropiada y adecuadamente todos los posibles problemas relativos a la seguridad.

Durante el procedimiento de revisión, el TAC no demostró de forma adecuada que la bibliografía publicada sobre la loratadina fuera aplicable directamente a Loraxin. Como se ha indicado anteriormente, se entregó un estudio farmacocinético para relacionar Loraxin con la bibliografía publicada pero el ABC_t y la $C_{máx}$ de Loraxin y del producto Clarityn no se ajustaban al intervalo de aceptación de 0,8-1,25 para el compuesto original, la loratadina.

La revisión de estos datos y también de los dos informes periciales presentados por el TAC confirmó que los resultados del estudio farmacocinético no son fiables en el caso de la loratadina. En varias muestras de plasma la concentración de loratadina se encontraba por debajo del nivel inferior de cuantificación (LLOQ). Además, existe una gran variabilidad interpersonal en los parámetros de absorción de la loratadina.

Basándose en los resultados del estudio farmacocinético utilizado para relacionar Loraxin con la bibliografía publicada, se podría constatar una diferencia en la exposición tras la administración de Loraxin con respecto al producto Clarityn y el TAC no ha justificado adecuadamente por qué es improbable que esta posible diferencia sea clínicamente significativa en términos de eficacia y seguridad.

Los informes periciales presentados durante el procedimiento de arbitraje indican que podría producirse una exposición a la loratadina ligeramente menor, basándose en los resultados del estudio farmacocinético de apoyo que presentó el TAC. Sin embargo, en ninguno de los informes periciales se aborda adecuadamente el tema de que una exposición menor no supondría falta de eficacia.

Globalmente, el CHMP sigue considerando que, debido a sus limitaciones, el estudio no podría confirmar la relevancia de los datos bibliográficos presentados para demostrar la seguridad y la eficacia de Loraxin.

También cabe destacar que el TAC tampoco ha abordado adecuadamente el caso de las reservas sobre la seguridad debidas a una posible exposición mayor.

Basándose en la bibliografía publicada y en los resultados del estudio farmacocinético utilizado para relacionar Loraxin con la bibliografía publicada, no se ha tratado de forma satisfactoria la relevancia de

los datos bibliográficos presentados referidos a un producto distinto del que se pretende comercializar. Como no pudo establecerse si una exposición a la loratadina potencialmente menor o mayor a la conseguida tras la administración del producto utilizado en los estudios clínicos fundamentales descritos en la bibliografía presentada supondría un problema de eficacia o seguridad, el CHMP mantuvo su reserva de que se trata de un riesgo potencialmente grave para la salud pública.

Motivos para la denegación

Basándose en los datos bibliográficos presentados, junto con la documentación farmacéutica, farmacocinética y clínica, el TAC no pudo establecer la relevancia de estos datos para demostrar la seguridad y la eficacia de Loraxin.

Considerando que:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje promovida por Finlandia conforme al Artículo 29(4) de la Directiva del Consejo 2001/83/CE. Suecia y Polonia consideraron que la concesión de la autorización de comercialización supone un potencial riesgo grave para la salud pública.
- Los datos a los que hace referencia el TAC no se consideran suficientes para discernir lo que, en términos de eficacia y seguridad para cada indicación, podrían suponer las posibles diferencias en la exposición respecto a la exposición obtenida tras la administración del producto utilizado en los estudios clínicos fundamentales descritos en la bibliografía presentada.
- Los datos presentados no demuestran que Loraxin sea similar al producto empleado en los estudios clínicos fundamentales descritos en la bibliografía presentada. Dada esta carencia de datos, el Comité dio validez a las reservas expresadas por los Estados miembros respecto al potencial riesgo grave para la salud pública.

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Loraxin y denominaciones asociadas (ver el Anexo I).

La autorización de comercialización para Loraxin y denominaciones asociadas tendrá que suspenderse en el Estado miembro de referencia, donde el producto está autorizado actualmente, hasta que se presenten datos adecuados, lo que permitirá dictaminar si, a pesar de las diferencias existentes en la formulación, Loraxin y los productos que se incluyen en las referencias de la bibliografía se consideran similares, de manera que los datos generados con estos productos puedan considerarse relevantes para Loraxin, y por tanto, pueda evaluarse el potencial riesgo grave para la salud pública detectado por Suecia y Polonia.

Anexo III

Condiciones para el levantamiento de la suspensión de la autorización de comercialización

Para poder levantar la suspensión, el titular de la autorización de comercialización deberá entregar a las Autoridades Nacionales Competentes lo siguiente:

Se solicita al titular de la autorización de comercialización que presente datos adecuados, que permitan dictaminar si, a pesar de las diferencias existentes en la formulación, Loraxin y los productos incluidos en las referencias bibliográficas se consideran similares, de forma que los datos generados con estos productos puedan considerarse relevantes para Loraxin.