

I lisa

Ravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste ja manustamisviiside ning müügiloa taotlejate ja liikmesriikides müügiloa hoidjate loetelu

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Taotleja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Tšehhi		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablett	Suukaudne
Taani		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	Suukaudne
Eesti		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	Suukaudne
Soome	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	Suukaudne
Ungari		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	Suukaudne
Läti		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablett	Suukaudne
Leedu		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	Suukaudne
Norra		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	Suukaudne
Poola		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	Suukaudne

Liikmesriik (EL/EMP)	Müügiloa hoidja	Taotleja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
		Finland				
Slovakkia Republik		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablett	Suukaudne
Sloveenia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablett	Suukaudne
Rootsi		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	Suukaudne

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Teaduslikud järeldused

Loraxini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Loratadiin on teise põlvkonna pika toimeajaga mittesedatiivne antihistamiin, millel puudub oluline antimuskariinne aktiivsus. Loraxin 10 mg on tavaline toimeainet kiiresti vabastav pressitud tablett, mille toimeaine on loratadiin. Loratadiin sai esimest korda müügiloa Claritine 10 mg tablettidena Belgias 1987. aastal.

Loraxini 10 mg tablettide müügiloa taotlus esitati vastastikuse tunnustamise menetluse raames ning see on direktiivi 2001/83/EÜ artiklil 10a põhinev väljakujunenud meditsiinilise kasutuse taotlus. Seega põhineb Loraxini taotlus avalikult saadaolevatel bibliograafilistel andmetel, sest prekliiniliste ja kliiniliste uuringute andmed on võimalik asendada üksikasjalike viidetega avaldatud teaduslikule kirjandusele (avalikult kättesaadav teave), kui saab näidata, et ravimi toimeained on olnud ühenduses väljakujunenud meditsiinilises kasutuses vähemalt kümme aastat koos tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutustasemega.

Loratadiini kasutatakse laialdaselt kliinilises praktikas ning selle efektiivsuse ja ohutuse toetamiseks esitati mitmeid avaldatud uuringuid. Kirjanduses viidatud enamikus kliinilistes uuringutes ei olnud ravim aga selgelt määratletud. Uuringud hõlmavad mitmes tugevuses loratadiini sisaldavaid ravimeid (5 mg–40 mg). Loraxini ettenähtud ööpäevane annus on 10 mg. Nendes uuringutes uuriti farmakokineetilisi parameetreid nii pärast üksikannuse kui ka pärast 10-päevast (40 mg ööpäevas) loratadiini manustamist. Uuritud populatsioonid olid terved täiskasvanud vabatahtlikud, lapsed ja neerupuudulikkusega patsiendid.

Direktiivi 2001/83/EÜ I lisa II osa punkti 1 alapunktis d on sätestatud: „Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasesteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba”.

Et näidata Loraxini taotluse toetamiseks kasutatud bibliograafiliste andmete asjakohasust, viitas müügiloa hoidja farmatseutilistele, farmakokineetilistele ja kliinilistele andmetele.

- Farmatseutilised andmed

Inimravimite komitee ei pidanud teaduslikult põhjendatuks müügiloa hoidja väidet, et farmatseutiliste andmete põhjal võib pidada originaalravimi kohta esitatud kirjandust ravimi suhtes asjakohaseks. Loratadiin ei ole BCS I klassi (suur lahustuvus – suur läbilaskvus) ega III klassi (suur lahustuvus – väike läbilaskvus) toimeaine, mis toetaks ekstrapoleerimist farmatseutiliste andmete alusel. Et see on BCS II klassi (väike lahustuvus – suur läbilaskvus) või IV klassi (väike lahustuvus – väike läbilaskvus) toimeaine, on vajalikud lisaandmed, mis toetaksid bibliograafiliste andmete asjakohasust Loraxini efektiivsuse ja ohutuse näitamisel.

- Farmakokineetilised andmed

Inimravimite komitee arutas müügiloa hoidja poolt müügiloa taotluse toetuseks esitatud farmakokineetilise uuringu aruannet (aruanne V-808), sest väljakujunenud meditsiinilise kasutuse taotlusele võib lisada farmakokineetilisi andmeid, kui nende eesmärk on näidata asjassepuutuva ravimi ohutust ja efektiivsust tõendava kirjanduse asjakohasust. Uuring oli kahe perioodiga bioekvivalentsuse risturing ainult 40 osalejaga (kokku 80 ravimi manustamise juhtu).

Tulemused näitavad, et katsetatava ravimi (Loraxin) AUC_t (0,727–0,967) ja C_{max} (0,727–0,945) 90% usaldusvahemik võrreldes ravimiga Clarityn ei vasta vastuvõetavale vahemikule 0,8–1,25. Kuigi metaboliit desloratadiini AUC_t (0,884–1,035) ja C_{max} (0,822–0,989) 90% usaldusvahemik oli vastuvõetavas vahemikus, leidis inimravimite komitee, et farmakokineetilised andmed ei toeta esitatud bibliograafilisi andmeid, sest bioekvivalentsuse hindamine peab põhimõtteliselt põhinema lähteühendi mõõdetud kontsentratsioonidel (antud juhul loratadiini ja mitte desloratadiini kontsentratsioonidel). Veelgi enam, analüüsi tundlikkust peeti lähteühendi (ja peamise metaboliidi desloratadiini) väikeste kontsentratsioonide tuvastamiseks ebapiisavaks. Kasutatud analüütilise meetodi alumine tuvastuspiir oli 0,2 ng/ml ja seetõttu olid üle 50% plasmaproovide loratadiini/desloratadiini kontsentratsioonid kvantifitseerimise alumisest piirist allpool ning neid ei saanud määrata. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et farmakokineetilise uuringu aruanne V-808 ei kinnita esitatud bibliograafiliste andmete asjakohasust Loraxini ohutuse ja efektiivsuse tõestamise seisukohalt.

- Kliinilised andmed

Müügiloa hoidja esitas Loraxini efektiivsuse ja ohutuse tõestamise kliiniliste lisaandmetena kaks ekspertaruannet. Üks neist aruannetest ei sisalda mingeid andmeid farmakokineetika/farmakodünaamika (või annuse-toime) suhte kohta. Teine aruanne sisaldas veidi teavet annuse-toime suhte kohta, kuid see puudutas ainult urtikaariat. Seetõttu pidas inimravimite komitee esitatud kliinilisi andmeid väga piiratuks ja mitte piisavalt kindlaks, et selgitada, kuidas võib ekspositsiooni erinevus – võrreldes ekspositsiooniga, mis saadi ravimi manustamisel bibliograafias kirjeldatud olulistest kliinilistes uuringutes – mõjutada efektiivsust ja ohutust igal näidustusel.

Üldine järeldus

Ülaltoodut arvestades leidis inimravimite komitee, et müügiloa hoidja viidatud farmatseutilised, farmakokineetilised ja kliinilised andmed/dokumentatsioon ei ole piisavad bibliograafiliste andmete asjakohasuse väljaselgitamiseks Loraxini puhul.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse ja soovitude vastuvõtmist juunis 2012 toimunud komitee koosolekul saadi müügiloa hoidjalt Vitabalans Oy 6. juulil 2012 taasläbivaatamise taotlus, mille üksikasjalik põhjendus esitati 31. augustil 2012. Müügiloa hoidja esitas oma põhjendused ka suulise selgitusena 16. oktoobril 2012.

Müügiloa hoidja märkis, et ta ei ole nõus teatud vastastikuse tunnustamise menetluse, koordineerimisrühma menetluse ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse aspektidega.

Siiski tuleb märkida, et inimravimite komitee on teaduslik komitee ja kuigi komitee tegutseb õigusraamides, ei saa see arutada seaduses sätestatud administratiivmenetluste protseduurilisi ja juriidilisi aspekte. Seega on protseduurilised ja juriidilised kaalutlused väljaspool inimravimite komitee vastutusalala ning komitee keskendus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse taasläbivaatamisel ainult taasläbivaatamise põhjustes tõstatatud teaduslikele küsimustele.

Müügiloa hoidja ei nõustunud inimravimite komitee arvamusega ning keskendus oma teaduslikes põhjendustes järgmistele küsimustele, mille kohta ei ole väidetavalt esitatud selgeid õigustusi või tõendeid, mis selgitaksid:

- ☐ miks taotletav 10 mg loratadiini sisaldav ravim ohustaks tõsiselt rahvatervist?
- ☐ kuidas taotletav 10 mg loratadiini sisaldav ravim ohustaks tõsiselt rahvatervist?

Nagu eespool mainitud, on direktiivi 2001/83/EÜ I lisa sätetatud, et kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks ettenähtud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib pidada asjakohaseks. Seetõttu võib olla vajalik teaduslikult põhjendatud lähenemine, näiteks võrreldava kineetika näitamine, et seostada Loraxini sarnase ravimiga.

Peale selle märgitakse, et rahvatervise võimaliku tõsise ohu määratlemise juhiste kohaselt võib rahvatervisele seoses konkreetse ravimiga avalduvat tõsist ohtu pidada tõestatuks, kui terapeutilise efektiivsuse toetamiseks esitatud andmed ei anna kindlaid põhjendusi väidete efektiivsuse kohta ja/või kliinilise ohutuse andmed ei toeta piisavalt järeldust, et kõiki võimalikke ohutusprobleeme on sobival ja piisaval moel käsitletud.

Taasläbivaatamise menetluse käigus ei näidanud müügiloa hoidja piisavalt, et loratadiini käsitlev kirjandus on otseselt kohaldatav Loraxinile. Nagu mainitud, esitati farmakokineetiline uuring Loraxini seostamiseks avaldatud kirjandusega, kuid võrreldes Clarityniga ei vastanud Loraxini AUC_t ja C_{max} vastuvõetavale vahemikule 0,8–1,25 lähteaine loratadiini puhul.

Nende andmete taasläbivaatamine ja müügiloa hoidja esitatud kahe ekspertaruande analüüs kinnitasid, et farmakokineetilise uuringu tulemused ei ole loratadiini puhul usaldusväärsed. Mitmes plasmaproovis oli loratadiini kontsentratsioon allpool madalaimat kvantifitseerimispiiri (LLOQ). Peale selle esinesid ulatuslikud isikutevahelised erinevused loratadiini imendumise parameetrites.

Farmakokineetilise uuringu tulemuste alusel, mida kasutati Loraxini seostamiseks avaldatud kirjandusega, esineb Loraxini manustamise järel võimalik ekspositsiooni erinevus võrreldes ravimiga Clarityn. Müügiloa hoidja ei ole piisavalt selgitanud, miks sel ekspositsiooni erinevusel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju efektiivsusele ja ohutusele.

Esildismenetluse käigus esitatud ekspertarvanded viitavad sellele, et müügiloa hoidja esitatud toetava farmakoloogilise uuringu põhjal võib loratadiini ekspositsioon olla veelgi väiksem. Siiski ei ole kummaski ekspertaruandes väiksemast ekspositsioonist tulenevaid efektiivsusprobleeme piisavalt käsitletud.

Üldiselt oli inimravimite komitee arvamusel, et piirangute tõttu ei saanud uuring kinnitada Loraxini ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks esitatud bibliograafiliste uuringute andmeid.

Samuti märgitakse, et müügiloa hoidja ei ole piisavalt käsitlenud potentsiaalselt suuremast ekspositsioonist tulenevaid efektiivsusprobleeme.

Avaldatud kirjanduse ja farmakokineetilise uuringu tulemuste alusel, mida kasutati Loraxini avaldatud kirjandusega seostamiseks, ei ole kirjanduse andmete asjakohasus müügiks ettenähtud ravimist erineva ravimi puhul rahuldavalt tõendatud. Kuna polnud võimalik kindlaks teha, kas potentsiaalselt väiksem või suurem loratadiini ekspositsioon – võrreldes ekspositsiooniga, mis saadi ravimi manustamisel bibliograafias kirjeldatud olulistest kliinilistes uuringutes – võib tekitada efektiivsus- või ohutusprobleeme, jäi inimravimite komitee seisukohale, et tegemist on tõsise riskiga rahvatervisele.

Keeldumise alused

Esitatud bibliograafiliste andmete ning farmatseutilise, farmakokineetilise ja kliinilise dokumentatsiooniga alusel ei suutnud müügiloa hoidja näidata nende andmete asjakohasust Loraxini ohutuse ja efektiivsuse tõestamise seisukohast.

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Soome poolt nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildist. Rootsi ja Poola olid arvamisel, et müügiloa andmine võib tõsiselt ohustada rahvatervist;

- müügiloo hoidja esitatud andmeid ei peeta piisavaks, et selgitada, kuidas võib ekspositsiooni erinevus – võrreldes ekspositsiooniga, mis saadi ravimi manustamisel bibliograafias kirjeldatud olulistes kliinilistes uuringutes – mõjutada efektiivsust ja ohutust igal näidustusel;
- esitatud andmed ei näita, et Loraxan oleks sarnane esitatud bibliograafias kirjeldatud olulistes kliinilistes uuringutes kasutatud ravimiga. Arvestades tõendite puudumist, leidis komitee, et liikmesriikide tõstatatud probleemid seoses võimaliku tõsise riskiga rahvatervisele on põhjendatud,

soovitab inimravimite komitee keelduda Loraxini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloo andmisest.

Loraxini ja sarnaste nimetuste müügiluba tuleb peatada viiteliikmesriigis, kus ravimit praegu turustatakse, kuni esitatakse piisavad andmed, mis võimaldavad järeldada, et hoolimata olemasolevast koostise erinevusest võib Loraxini ja kirjandusviidetes osutatud ravimeid pidada sarnaseks, nii et nende ravimite andmeid võib seoses Loraxiniga pidada asjakohaseks, ning seega on lahendatud Rootsi ja Poola tuvastatud probleem seoses tõsise riskiga rahvatervisele.

III lisa

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused

Peatamise lõpetamiseks peab müügiloo hoidja esitama liikmesriikide pädevatele asutustele järgmised andmed:

müügiloo hoidja peab esitama piisavad andmed, mis võimaldavad järeldada, et hoolimata olemasolevast koostise erinevusest peetakse Loraxini ja kirjandusviidetes osutatud ravimeid sarnaseks, nii et nende ravimite andmeid võib seoses Loraxiniga pidada asjakohaseks.