

Liite I

Luettelo lääkevalmisteen nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, antoreiteistä, hakijasta ja myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Hakija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Tsekki		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tabletti	suunkautta
Tanska		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletti	suunkautta
Viro		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletti	suunkautta
Suomi	Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletti	suunkautta
Unkari		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletti	suunkautta
Latvia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tabletti	suunkautta
Liettua		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletti	suunkautta
Norja		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletti	suunkautta
Puola		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletti	suunkautta

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Hakija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
		Finland				
Slovakia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tabletti	suunkautta
Slovenia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tabletti	suunkautta
Ruotsi		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletti	suunkautta

Liite II

***Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
hakemuksen epäämiselle***

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Loraxin ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Loratadiini on toisen sukupolven pitkävaikutteinen väsyttämätön antihistamiini, jolla ei ole merkittävää antimuskariinista vaikutusta. Loraxin 10 mg on tavanomainen puristettu tabletti, josta vaikuttava aine, loratadiini, vapautuu välittömästi. Loratadiini hyväksyttiin ensimmäisen kerran Claritine-nimisenä lääkevalmisteena Belgiassa vuonna 1987.

Loraxin 10 mg –tabletteja koskeva keskinäisen tunnustamismenettelyn myyntilupahakemus on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a kohdassa tarkoitettuun vakiintuneeseen käyttöön perustuva hakemus. Loraxinin myyntilupahakemus perustuu siis julkisesti saatavilla oleviin bibliografisiin tietoihin, koska prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset voidaan korvata tarkoilla viittauksilla julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen (julkisesti saatavilla oleviin tietoihin), mikäli voidaan osoittaa, että lääkevalmisteen vaikuttavien aineiden käyttö lääketieteessä on ollut vakiintunutta yhteisössä vähintään 10 vuoden ajan ja että lääkkeen teho on todistettu ja että se on riittävän turvallinen.

Loratadiinia hyödynnetään laajalti kliinisessä käytännössä, ja sen tehoa ja turvallisuutta tukevia artikkeleita on julkaistu paljon. Valtaosassa kliinisistä tutkimuksista, joihin toimitetussa kirjallisuudessa viitattiin, lääkevalmistetta ei ollut kuitenkaan määritelty selvästi. Näissä tutkimuksissa on käytetty useita erivahvuisia (5–40 mg) loratadiinivalmisteita. Loraxinin suunniteltu päivittäisannos on 10 mg. Näissä tutkimuksissa on tutkittu farmakokineettisiä parametreja kerta-annoksen jälkeen sekä 10 päivän (40 mg/päivä) loratadiinikuurin jälkeen. Tutkituissa potilasväestöissä on ollut terveitä aikuisia vapaaehtoisia sekä lapsia ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita.

Direktiivin 2001/83/EY liitessä I olevan II osan 1 kohdan d alakohdan mukaan ”ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmistajien eroista huolimatta”.

Osoittaakseen, että Loraxinin myyntilupahakemuksen tueksi toimitetut bibliografiset tiedot ovat asianmukaisia, myyntiluvan haltija viittasi farmaseuttisiin, farmakokineettisiin ja kliinisiin tietoihin.

- Farmaseuttiset tiedot

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt myyntiluvan haltijan väitettä siitä, että alkuperäisvalmistetta koskeva kirjallisuus on asianmukaista sen valmisteen kannalta toimitettujen farmaseuttisten tietojen osalta, tieteellisesti pätevänä. Loratadiini ei ole biofarmaseuttisen luokittelujärjestelmän (BCS:n) luokan I (hyvä liukoisuus – hyvä kulkeutuminen solukalvon läpi) tai luokan III (hyvä liukoisuus – huono kulkeutuminen solukalvon läpi) mukainen aine, mikä olisi muutoin tukenut ekstrapolointia farmaseuttisten tietojen perusteella. Koska se on BCS:n luokan II (huono liukoisuus – hyvä kulkeutuminen solukalvon läpi) tai luokan IV (huono liukoisuus – huono kulkeutuminen solukalvon läpi) mukainen aine, Loraxinin tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi olisi tarvittu lisää bibliografisten tietojen asianmukaisuutta tukevaa tietoa.

- Farmakokineettiset tiedot

Lääkevalmistekomitea arvioi farmakokineettisen tutkimusraportin (raportti V-808), jonka myyntiluvan haltija toimitti myyntilupahakemuksen tueksi; vakiintuneeseen käyttöön perustuvan hakemuksen tueksi toimitetut farmakokineettiset tiedot voidaan ottaa huomioon, jos niiden perusteella on tarkoitus osoittaa käytetyn kirjallisuuden asianmukaisuus kyseisen valmisteen tehon ja turvallisuuden

vahvistamiseksi. Tämä tutkimus oli kaksi tutkimusjaksoa käsittävä vertaileva biologisen samanarvoisuuden tutkimus, jossa oli vain 40 tutkimuspotilasta (yhteensä 80 yksittäistä lääkkeenottotapahtumaa).

Tulosten mukaan Clarityn-valmisteeseen verratun tutkimusvalmisteen (Loraxin) AUC_t -arvon 90 prosentin luottamusväli (0,727–0,967) ja C_{max} -arvon luottamusväli (0,727–0,945) eivät olleet hyväksymisvälin (0,8–1,25) rajoissa. Vaikka desloratadiini-metaboliitin AUC_t -arvon 90 prosentin luottamusväli (0,884–1,035) ja C_{max} -arvon luottamusväli (0,822–0,989) olivat hyväksymisvälin rajoissa, lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät farmakokineettiset tiedot tukeneet toimitettuja bibliografisia tietoja, koska biologisen samanarvoisuuden arvioinnin tulisi periaatteessa perustua lähtöaineen (tässä tapauksessa siis loratadiinin eikä desloratadiinin) mitattuihin pitoisuuksiin. Ennen kaikkea määritysherkkyuden katsottiin olevan riittämätön lähtöaineen (ja päämetaboliitin eli desloratadiinin) pienten pitoisuuksien havaitsemiseen. Käytetyn analyysimenetelmän alempi havaintoraja oli 0,2 ng/ml, minkä vuoksi yli puolet plasmanäytteiden loratadiini/desloratadiinipitoisuuksista oli määritysrajaa pienempiä, joten niitä ei voitu määrittää. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetun farmakokineettisen tutkimusraportin V-808 avulla ei voitu vahvistaa Loraxinin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi toimitettujen bibliografisten tietojen asianmukaisuutta.

- Kliiniset tiedot

Loraxinin tehoa ja turvallisuutta tukevien kliinisten lisätietojen osalta myyntiluvan haltija on toimittanut kaksi asiantuntijaraporttia. Toinen raportti ei kuitenkaan sisällä lainkaan tietoja farmakokineettisistä/farmakodynaamisista (tai annosvasteita koskevista) suhteista. Toinen raportti sisälsi jonkin verran tietoja annosvasteesta, mutta se koski kuitenkin vain nokkosihottumaa. Tästä syystä lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut kliiniset tiedot ovat hyvin rajallisia. Niiden avulla ei voida myöskään selvittää, mitä mahdollinen ero altistumisessa voisi tarkoittaa lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden kannalta kunkin käyttöaiheen osalta, kun sitä verrataan toimitetussa kirjallisuudessa kuvatuissa keskeisissä tutkimuksissa käytetyn valmisteen aiheuttamaan altistumiseen.

Johtopäätökset

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea päätti, etteivät myyntiluvan haltijan käyttämät farmaseuttiset, farmakokineettiset ja kliiniset tiedot tai dokumentaatiot riitä osoittamaan, että bibliografiset tiedot ovat Loraxinin kannalta asianmukaisia.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitea antoi asiasta lausunnon ja suosituksia kesäkuussa 2012 pidetyssä kokouksessaan. Myyntiluvan haltijan (Vitabalans Oy) uudelleenarviointipyyntö saapui 6. heinäkuuta 2012, ja se toimitti yksityiskohtaiset perustelut 31. elokuuta 2012. Lisäksi myyntiluvan haltija esitti perustelujaan suullisessa selvityksessä 16. lokakuuta 2012.

Myyntiluvan haltija ilmoitti olevansa eri mieltä joistakin menettelyllisistä seikoista keskinäisessä tunnustamismenettelyssä, CMDh-menettelyssä ja direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisessa lausuntomenettelyssä.

On kuitenkin todettava, että lääkevalmistekomitea on tieteellinen komitea, ja koska se toimii lainsäädännön puitteissa, se ei voi käsitellä tiettyjä hallinnollisten menettelyjen menettelyllisiä ja oikeudellisia seikkoja, sillä niistä on säädetty lainsäädännössä. Näin ollen menettelylliset ja oikeudelliset seikat eivät kuulu lääkevalmistekomitean toimivaltaan, joten direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdassa tarkoitetun lausuntomenettelyn uudelleenarvioinnissa keskityttiin ainoastaan uudelleenarvioinnin perusteissa mainittuihin tieteellisiin kysymyksiin.

Myyntiluvan haltija ilmoitti olevansa eri mieltä lääkevalmistekomitean lausunnosta. Tieteellisissä perusteluissaan myyntiluvan haltija käsitteli jäljempänä lueteltuja kysymyksiä, joista se totesi, ettei selkeitä perusteita tai näyttöä ole esitetty sen selventämiseksi,

☐ miksi hakemuksen kohteena ollut 10 mg:n loratadiinivalmiste aiheuttaisi mahdollisen kansanterveydellisen riskin

☐ miten hakemuksen kohteena ollut 10 mg:n loratadiinivalmiste aiheuttaisi mahdollisen kansanterveydellisen riskin.

Kuten edellä on todettu, direktiivin 2001/83/EY liitteessä I mainitaan, että ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. Sen vuoksi tieteellisesti pätevä toimintamalli, kuten verrattavissa olevan kinetiikan osoittaminen, voi olla tarpeen Loraxinin rinnastamiseksi samankaltaiseen valmisteseen.

Lisäksi on todettava, että mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin määrittelemistä koskevien ohjeiden mukaan yksittäiseen lääkkeeseen liittyvän mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin voidaan katsoa olevan olemassa, mikäli terapeuttisen tehon tueksi toimitetut tiedot eivät tarjoa pitäviä tieteellisiä perusteluita tehoa koskeville väitteille ja/tai kliiniset turvallisuustiedot eivät tarjoa riittävää tukea sille päätelmälle, että kaikki mahdolliset turvallisuuskysymykset on käsitelty asianmukaisesti ja riittävästi.

Uudelleenarviointimenettelyn aikana myyntiluvan haltija ei osoittanut asianmukaisesti, että loratadiinista julkaistua kirjallisuutta voidaan soveltaa suoraan Loraxiniin. Kuten edellä on mainittu, myyntiluvan haltija toimitti komitealle farmakokineettisen tutkimuksen, jonka avulla Loraxin pyrittiin rinnastamaan julkaistun kirjallisuuteen. Kun Loraxinin AUC_t- ja C_{max}-arvoja verrattiin Clarityn-valmisteseen, ne eivät olleet lähtöaineen eli loratadiinin hyväksymisvälin (0,8–1,25) mukaiset.

Kun nämä tiedot arvioitiin uudelleen ja kun otettiin lisäksi huomioon kaksi myyntiluvan haltijan toimittamaa asiantuntijaraporttia, voitiin vahvistaa, etteivät farmakokineettisten tutkimukset tulokset olleet luotettavia loratadiinin osalta. Useissa plasmanäytteissä loratadiinipitoisuus oli pienempi kuin pitoisuuden määrittämissä (LLOQ). Lisäksi loratadiinin imeytymisparametreissa havaittiin suurta yksilöiden välistä vaihtelua.

Loraxinin ja julkaistun kirjallisuuden rinnastamiseen käytettyjen farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella on mahdollista, että Loraxinin annostelusta aiheutuva altistuminen on erilaista Clarityn-valmisteseen verrattuna, eikä myyntiluvan haltija ole perustellut asianmukaisesti, miksi tällä mahdollisella erolla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen.

Lausuntomenettelyn aikana toimitettujen asiantuntijaraporttien mukaan vaikuttaa siltä, että loratadiinille altistuminen on hieman vähäisempää. Tämä perustuu myyntiluvan haltijan toimittaman farmakokineettisen tutkimuksen tuloksiin. Kummassakaan asiantuntijaraportissa ei kuitenkaan käsitellä asianmukaisesti tehoon liittyvän, vähäisemmästä altistumisesta johtuvan merkittävän eron puutetta koskevia huolenaiheita.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi edelleen, että rajoitustensa vuoksi tutkimuksen perusteella ei voitu vahvistaa Loraxinin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi toimitettujen bibliografisten tietojen asianmukaisuutta.

Lisäksi on todettava, ettei myyntiluvan haltija ole käsitellyt asianmukaisesti turvallisuutta koskevia huolenaiheita, jotka liittyvät mahdollisesti suurempaan altistumiseen.

Julkaistun kirjallisuuden sekä Loraxinin ja julkaistun kirjallisuuden rinnastamiseen käytetyn farmakokineettisen tutkimuksen tulosten perusteella on siis todettava, että toimitettujen

kirjallisuustietojen (jotka koskivat muuta kuin markkinoille saatettavaksi tarkoitettua valmistetta) asianmukaisuutta ei käsitelty hyväksyttävästi. Koska ei voitu määrittää, aiheuttaako mahdollisesti pienempi tai suurempi altistuminen loratadiinille (verrattuna keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa käytetyn valmisteiden aiheuttamaan altistumiseen) tehoon tai turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, lääkevalmistekomitea oli edelleen sitä mieltä, että tämä on mahdollinen vakava riski kansanterveydelle.

Perusteet hakemuksen epäämiselle

Toimitettujen bibliografisten tietojen sekä farmaseuttisen, farmakokineettisen ja kliinisen dokumentaation perusteella myyntiluvan haltija ei pystynyt vahvistamaan näiden tietojen asianmukaisuutta Loraxinin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti lausuntomenettelyn Suomen tekemän ilmoituksen perusteella neuvoston direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Ruotsi ja Puola katsoivat, että myyntiluvan myöntäminen muodostaa mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle.
- Myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja ei pidetä riittävinä sen selvittämiseksi, mitä mahdollinen ero altistumisessa voisi tarkoittaa lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden kannalta kunkin käyttöaiheen osalta, kun sitä verrataan toimitetussa kirjallisuudessa kuvatuissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa käytetyn valmisteiden aiheuttamaan altistumiseen.
- Toimitettujen tietojen avulla ei voida osoittaa, että Loraxin on samanlainen kuin valmiste, jota on käytetty toimitetussa kirjallisuudessa kuvatuissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa. Näytön puuttumisen vuoksi komitea piti jäsenvaltioiden mahdolliseen vakavaan kansanterveydelliseen riskiin liittyviä huolenaiheita perusteltuina.

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan epäämistä Loraxinilta ja muilta kauppanimiltä (katso liite I).

Loraxinin ja muiden kauppanimien myyntilupa on peruutettava viitejäsenvaltiossa, jossa valmiste on tällä hetkellä hyväksytty, siihen saakka, kunnes myyntiluvan haltija esittää asianmukaisia tietoja, joiden perusteella voidaan tehdä johtopäätös, että olemassa olevista koostumuseroista huolimatta Loraxin ja kirjallisuusviitteissä tarkoitettut valmisteet ovat samanlaisia, jotta näistä valmisteista hankittuja tietoja voidaan pitää Loraxinin kannalta asianmukaisina Ruotsin ja Puolan tunnustaman mahdollisen kansanterveydellisen riskin käsittelemiseksi.

Liite III

Myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ehdot

Myyntiluvan peruuttamisen kumoamisen ehtona on, että myyntiluvan haltija toimittaa kansallisille toimivaltaisille viranomaisille seuraavat tiedot:

Myyntiluvan haltijan on esitettävä asianmukaisia tietoja, joiden perusteella voidaan tehdä johtopäätös, että olemassa olevista koostumuseroista huolimatta Loraxin ja kirjallisuusviitteissä tarkoitetut valmisteet ovat samanlaisia, jotta näistä valmisteista hankittuja tietoja voidaan pitää Loraxinin kannalta asianmukaisina Ruotsin ja Puolan tunnistaman mahdollisen kansanterveydellisen riskin käsittelemiseksi.