

I. melléklet

A gyógyszer megnevezéseinek, gyógyszerformájának, hatáserősségeinek, az alkalmazási módnak, valamint a tagállamokbeli kérelmezőknek/ a forgalomba hozatali engedély tagállamokbeli jogosultjainak a felsorolása

Tagállam EU/EGT	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	(Fantázia-) név	Hatáserős ség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
Cseh Köztársaság		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tablety	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Dánia		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Észtország		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Magyarország		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Lettország		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tabletes	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Litvánia		Vitalbans Oy	Loraxin	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás

Tagállam EU/EGT	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	(Fantázia-) név	Hatáserős ség	Gyógyszerforma	Az alkalmazás módja
		Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland				
Norvégia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Lengyelország		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Szlovák Köztársaságban		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Szlovénia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás
Svédország		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletta	Oralis alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítás indoklása

Tudományos következtetések

A Loraxin és a kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A loratadin egy második generációs, elhúzódó hatású, nem szedatív antihisztamin, amelynek nincs jelentős antimuszkarin hatása. A Loraxin 10 mg egy hagyományos sajtolt, azonnali hatóanyag-felszabadulású tabletta, melynek hatóanyaga a loratadin. A loratadint elsőként 1987-ben Belgiumban engedélyezték Claritine 10 mg tabletta formájában.

A Loraxin 10 mg tabletták gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének kölcsönös elismerése iránti kérelem a 2001/83/EK irányelv 10(a) cikke szerinti jól megalapozott alkalmazáson (well-established use, WEU) alapuló kérelem. Ennél fogva a Loraxin tárgyában benyújtott kérelem nyilvánosan elérhető szakirodalmi adatokon alapul, mivel a preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményei a publikált tudományos irodalomra (nyilvánosan elérhető információkra) vonatkozó részletes hivatkozásokkal helyettesíthetők, amennyiben kimutatható, hogy egy adott gyógyszerkészítmény hatóanyagai a Közösségen belül már legalább tíz éve jól megalapozott gyógyászati használatban vannak, elismert a hatásosságuk és elfogadható a biztonságossági szintjük.

A loratadint széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, és a kérelmező több publikált cikket benyújtott a hatásosság és biztonságosság alátámasztására. A benyújtott szakirodalomban említett klinikai vizsgálatok többsége nem határozta meg egyértelműen a készítményt. Ezekben a vizsgálatokban többféle, 5 mg-tól 40 mg-ig terjedő hatásösségű loratadin készítményt használtak. A Loraxin javasolt napi dózisa 10 mg. A vizsgálatokban egyszeri dózisban, valamint 10 napon át (napi 40 mg-os adagban) alkalmazott loratadint követően tanulmányozták a farmakokinetikai paramétereket. A vizsgált populációk közé tartoztak egészséges felnőtt önkéntesek, gyermekek és károsodott vesefunkciójú betegek.

A 2001/83/EK irányelv I. mellékletének II.1.d) része szerint „a nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni bármely benyújtott adat relevanciájára, amely nem a forgalmazni kívánt készítményre, hanem egy másik készítményre vonatkozik. Meg kell ítélni, hogy a vizsgált termék a meglévő különbségek ellenére hasonlóan tekinthető-e ahhoz a termékhez, amelyre vonatkozóan forgalomba hozatali kérelmet nyújtottak be”.

A Loraxin-ra vonatkozóan benyújtott kérelem alátámasztására használt szakirodalmi adatok relevanciájának igazolása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja gyógyszerészeti, farmakokinetikai és klinikai adatokra hivatkozott.

- Gyógyszerészeti adatok

A CHMP nem tekintette tudományos szempontból érvényesnek a forgalomba hozatali engedély jogosultja által említett érvet, miszerint az originális készítményre vonatkozó szakirodalom a benyújtott gyógyszerészeti adatok alapján releváns lenne a saját készítményére. A loratadin nem tartozik sem a BCS I. osztályú (jó oldékonyság – magas permeabilitás), sem a BCS III. osztályú (jó oldékonyság – alacsony permeabilitás) hatóanyagok közé, ami egyébként alátámaszthatta volna a gyógyszerészeti adatokon alapuló extrapolációt. Mivel a loratadin ehelyett a BCS II. osztályba (alacsony oldékonyság – magas permeabilitás) vagy IV. osztályba (alacsony oldékonyság – alacsony permeabilitás) besorolható hatóanyag, további adatokra lenne szükség annak alátámasztására, hogy a szakirodalmi adatok relevánsak a Loraxin hatásosságának és biztonságosságának kimutatása szempontjából.

- **Farmakokinetikai adatok**

A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alátámasztása céljából benyújtott egyik farmakokinetikai vizsgálat jelentését (V-808 sz. jelentés), mivel a jól megalapozott alkalmazáson alapuló kérelem alátámasztására benyújtott farmakokinetikai adatok figyelembe vehetők, amennyiben az érintett készítmény hatásosságának és biztonságosságának kimutatására használt szakirodalom relevanciájának bizonyítására szolgál. Ebben a két időszakot magába foglaló, keresztezett bioekvivalencia vizsgálatban csak 40 alany vett részt (összesen 80 külön gyógyszerbevételi esemény).

Az eredmények szerint a tesztkészítmény (Loraxin) és a Clarityn készítmény AUC_t (0,727–0,967) és C_{max} (0,727–0,945) értékeinek 90%-os konfidenciaintervalluma nem felelt meg a 0,8–1,25 elfogadhatósági intervallumnak. Bár a dezloratadin nevű metabolit AUC_t (0,884–1,035) és C_{max} (0,822–0,989) értékeinek 90%-os konfidenciaintervalluma megfelelt az elfogadhatósági intervallumnak, a CHMP úgy vélte, hogy a farmakokinetikai adatok nem támasztják alá a benyújtott szakirodalmi adatokat, mivel a bioekvivalencia értékelésének elvben az anyavegyület (a jelen esetben a loratadin, nem pedig a dezloratadin) mért koncentrációin kell alapulnia. Ennél is fontosabb, hogy a tesztet nem találták kellően érzékenynek az anyavegyület (és a fő metabolit, a dezloratadin) alacsony koncentrációinak detektálásához. Az analitikai módszer kimutathatósági határa 0,2 ng/ml volt, és ennél fogva a plazmaminták több mint 50%-ának loratadin/dezloratadin koncentrációja a meghatározási határérték alá esett, és nem volt meghatározható. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott farmakokinetikai vizsgálati jelentés (V-808) nem erősítette meg a Loraxin hatásosságának és biztonságosságának kimutatására benyújtott szakirodalmi adatok relevanciáját.

- **Klinikai adatok**

A Loraxin hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására szolgáló további klinikai adatokat illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja két szakértői jelentést nyújtott be. Az egyik jelentés azonban nem tartalmaz semmilyen adatot a farmakokinetikai/farmakodinámiás (vagy dózis-válasz) összefüggésekre vonatkozóan. Bár a másik jelentés tartalmazott bizonyos információkat a dózis-válasz összefüggésre vonatkozóan, ezek kizárólag a csalánkiütésre vonatkoztak. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott klinikai adatok nagyon korlátozottak, és nem elég erősek annak megválaszolásához, hogy – a benyújtott szakirodalomban leírt pivotális klinikai vizsgálatokban használt készítmény alkalmazását követően létrejött expozícióhoz viszonyítva – mit jelentene az expozíciók közötti potenciális különbség az egyes indikációk hatásosságára és biztonságosságára nézve.

Általános következtetések

Tekintettel a fentiekre, a CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által idézett gyógyszerészeti, farmakokinetikai és klinikai adatok/dokumentáció nem volt elégséges a Loraxin-hoz mellékelt szakirodalmi adatok relevanciájának megállapításához.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP 2012. júniusi ülésén elfogadott véleményt és javaslatokat követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Vitabalans Oy, 2012. július 6-án felülvizsgálati kérelmet, majd 2012. augusztus 31-én részletes indoklást nyújtott be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2012. október 16-án szóbeli magyarázatok formájában is előadta az indoklást.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kifejezte, hogy nem ért egyet a kölcsönös elismerési eljárás, a CMDh eljárás és a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárás egyes eljárásjogi szempontjaival.

Megjegyzendő azonban, hogy a CHMP egy tudományos bizottság, és bár jogi keretek között működik, nem vitathatja meg a jogszabályokban megállapított közigazgatási eljárások eljárásjogi és jogi szempontjainak konkrét érdemeit. Ennek eredményeképpen az eljárásjogi és jogi megfontolások a CHMP hatáskörén kívül esnek, és ezért a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás felülvizsgálata a felülvizsgálati kérelem indoklásában felvetett tudományos kérdésekre összpontosított.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kifejezte, hogy nem osztja a CHMP véleményét, és a tudományos indoklást az alábbi pontokra összpontosította, mert érvei szerint ezek esetében a vélemény nem adott egyértelmű indoklást vagy bizonyítékot:

☐ miért okozna lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot a kérelemben szereplő 10 mg-os loratadin készítmény

☐ hogyan okozna lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot a kérelemben szereplő 10 mg-os loratadin készítmény

Mint azt korábban már említettük, a 2001/83/EK irányelv I. melléklete szerint a nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni a kérelemben szereplő készítmény kapcsán benyújtott bármely adat relevanciájára. Ezért egy tudományos szempontból érvényes megközelítésre, például hasonló kinetika kimutatására lehet szükség a Loraxin és egy hasonló készítmény áthidalására.

Továbbá a bizottság azt is megjegyzi, hogy az Iránymutatás a lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat fogalmáról c. dokumentum szerint az egy adott gyógyszerkészítményhez kapcsolódó lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat valószínűleg tekinthető, ha a terápiás hatásosság alátámasztására benyújtott adatok nem adnak megalapozott indoklást a hatásossággal kapcsolatos állításokra és/vagy a klinikai biztonságossági adatok nem támasztják alá kellően azt a következtetést, hogy a lehetséges biztonságossági problémákat megfelelő módon és kellőképpen kivizsgálták.

A felülvizsgálati eljárás folyamán a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem bizonyította megfelelően, hogy a loratadin publikált szakirodalma közvetlenül alkalmazható a Loraxin-ra. Mint már korábban megvitattuk, a kérelmező benyújtott egy farmakokinetikai vizsgálatot a Loraxin és a publikált szakirodalom áthidalására, és a Loraxin és a Clarityn készítmény AUC_t és C_{max} értékei nem feleltek meg az anyavegyület, a loratadin 0,8–1,25-ös elfogadhatósági intervallumának.

Az adatok felülvizsgálata és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott két szakértői vélemény is megerősítette, hogy a farmakokinetikai vizsgálat eredményei nem megbízhatóak a loratadinra nézve. A loratadin koncentrációja több plazmamintában a meghatározási határ (lowest level of quantification, LLOQ) alá esett. Továbbá, a loratadin abszorpció paramétereiben jelentős egyének közötti variabilitás mutatkozott.

A Loraxin és a publikált szakirodalom áthidalására használt farmakokinetikai vizsgálat eredményei alapján lehetséges, hogy eltérő a Loraxin, illetve a Clarityn készítmény alkalmazását követő expozíció, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem adott megfelelő indoklást arra vonatkozóan, hogy az expozícióban mutatkozó lehetséges eltérés valószínűleg miért nem okoz majd klinikailag jelentős különbséget a hatásosságban vagy a biztonságosságban.

A beterjesztési eljárás folyamán benyújtott szakértői jelentések arra utalnak, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott támogató farmakokinetikai vizsgálat eredményei alapján a loratadin expozíciója kissé alacsonyabb lehet. Az alacsonyabb expozíció miatt jelentősen eltérő hatásossággal kapcsolatos aggályokra azonban egyik szakértői vélemény sem ad megfelelő választ.

Összességében a CHMP továbbra is úgy vélte, hogy hiányosságai következtében a vizsgálat nem tudta megerősíteni a Loraxin hatásosságának és biztonságosságának kimutatására benyújtott szakirodalmi adatok relevanciáját.

A bizottság azt is megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem adott megfelelő választ a lehetséges magasabb expozíciókkal kapcsolatos biztonságossági aggályokra.

A publikált szakirodalom, valamint a Loraxin és a publikált szakirodalom áthidalásához használt farmakokinetikai vizsgálat alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem foglalkozott kielégítően a forgalmazni kívánt készítménytől eltérő készítményre vonatkozóan benyújtott szakirodalmi adatok relevanciájával. Mivel nem volt megállapítható, hogy hatásossági vagy biztonságossági aggályokat jelentene-e a benyújtott szakirodalomban leírt pivotális klinikai vizsgálatban használt készítmény alkalmazását követő expozícióhoz képest potenciálisan alacsonyabb vagy magasabb loratadin-expozíció, a CHMP ezért továbbra is fenntartotta abbéli aggályát, hogy ez lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot jelent.

Az elutasítás indoklása

A benyújtott szakirodalmi adatok, valamint a gyógyszerészeti, farmakokinetikai és klinikai dokumentáció alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem bizonyította, hogy ezek az adatok relevánsak a Loraxin biztonságosságának és hatásosságának igazolása szempontjából.

Mivel:

- A bizottság megfontolta a Finnország által a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint indított betérjesztést. Svédország és Lengyelország úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély kiadása lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatot jelent.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott klinikai adatok nem tekinthetők megfelelőnek annak megválaszolásához, hogy – a benyújtott szakirodalomban leírt pivotális klinikai vizsgálatokban használt készítmény alkalmazását követően létrejött expozícióhoz viszonyítva – mit jelentene az expozíciók közötti potenciális különbség az egyes indikációk hatásosságára és biztonságosságára nézve.
- A rendelkezésre bocsátott adatok nem azt mutatják, hogy a Loraxin hasonló a benyújtott szakirodalomban leírt pivotális klinikai vizsgálatokban használt készítményhez. A bizonyítékok hiánya miatt a Bizottság hitelesnek találta a tagállamok által a lehetségesen komoly közegészségügyi kockázatra vonatkozóan felvetett aggályokat.

A CHMP a Loraxin-ra és a kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának megtagadását javasolta.

A készítmény forgalomba hozatalát jelenleg engedélyező referencia-tagállamban mindaddig fel kell függeszteni a Loraxin és a kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyét, amíg be nem nyújtanak olyan megfelelő adatokat, melyek lehetővé teszik majd annak megítélését, hogy a készítmények összetételében található jelenlegi különbségek ellenére a Loraxin és a szakirodalmi hivatkozásokban szereplő készítmények olyan mértékben hasonlóak, hogy az említett készítmények segítségével mért adatok relevánsnak tekinthetők a Loraxin szempontjából, és ezért választ adnak a Svédország és Lengyelország által azonosított lehetségesen komoly közegészségügyi kockázat kérdésére.

III. melléklet

A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételek

A felfüggesztés feloldásához a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbiakat kell a nemzeti illetékes hatóságok rendelkezésére bocsátani:

A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérjük, hogy nyújtson be megfelelő adatokat, melyek lehetővé teszik majd annak megítélését, hogy a készítmények összetételében található jelenlegi különbségek ellenére a Loraxin és a szakirodalmi hivatkozásokban szereplő készítmények olyan mértékben hasonlóak, hogy az említett készítmények segítségével mért adatok relevánsnak tekinthetők a Loraxin szempontjából.