

Allegato I

Elenco dei nomi dei medicinali, della forma farmaceutica, del dosaggio, della via di somministrazione, del richiedente, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli stati membri

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Repubblica Ceca		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablet	uso orale
Danimarca		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso orale
Estonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso orale
Finlandia	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso orale
Ungheria		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso orale
Lettonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablet	uso orale
Lituania		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna	Loraxin	10 mg	tablet	uso orale

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
		Finland				
Norvegia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso orale
Polonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso orale
Repubblica Slovacca		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablet	uso orale
Slovenia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablet	uso orale
Svezia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Loraxin e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Loratadina è un antistaminico non sedativo a lunga azione di seconda generazione, privo di attività antimuscarinica significativa. Loraxin 10 mg è una compressa tradizionale a rilascio immediato, contenente il principio attivo loratadina. Loratadina è stata autorizzata per la prima volta nel 1987 in Belgio, con la denominazione commerciale Claritine 10 mg compresse.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base del mutuo riconoscimento presentata per il medicinale Loraxin 10 mg compresse riguarda un medicinale di impiego ben noto, ai sensi dell'articolo 10 *bis* della direttiva 2001/83/CE. La domanda per Loraxin è pertanto fondata su dati bibliografici di dominio pubblico, poiché i risultati degli studi preclinici e clinici possono essere sostituiti con riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica pubblicata (informazioni di dominio pubblico) se può essere dimostrato l'uso consolidato dei principi attivi di un medicinale per almeno dieci anni all'interno della Comunità, con riconosciuta efficacia e un livello di sicurezza accettabile.

L'uso di loratidina è diffuso nella pratica clinica; inoltre, a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di questo principio attivo è stata presentata una serie di pubblicazioni. Nella maggior parte degli studi clinici menzionati nella letteratura di riferimento, tuttavia, il medicinale non è chiaramente definito. Gli studi comprendono medicinali a base di loratadina in varie formulazioni, da 5 mg a 40 mg. La dose giornaliera proposta di Loraxin è pari a 10 mg. Negli studi menzionati i parametri farmacocinetici sono stati esaminati sia dopo la somministrazione di un'unica dose di loratadina sia dopo la somministrazione del principio attivo nell'arco di 10 giorni (40 mg/die). Le popolazioni oggetto degli studi erano adulti volontari in buone condizioni di salute e bambini e pazienti con insufficienza renale.

L'allegato I, parte II, punto 1, lettera d), della direttiva 2001/83/CE stabilisce che "[l]e rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che si intende mettere in commercio e si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti".

Per dimostrare la rilevanza dei dati bibliografici utilizzati a sostegno della domanda di Loraxin, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento a dati farmaceutici, farmacocinetici e clinici.

- Dati farmaceutici

L'argomento avanzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in base al quale la letteratura relativa al medicinale originario è rilevante per il loro prodotto in considerazione dei dati farmaceutici presentati non è ritenuto scientificamente valido dal CHMP. Loratadina non è un principio attivo BCS di classe I (ad alta solubilità/alta permeabilità) o III (alta solubilità/bassa permeabilità), nel qual caso sarebbe stato possibile proporre un'estrapolazione basata sui dati farmaceutici. Al contrario, trattandosi di un principio BCS di classe II (bassa solubilità/alta permeabilità) o IV (bassa solubilità/bassa permeabilità), per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di Loraxin sarebbero necessari ulteriori dati a sostegno della rilevanza dei dati bibliografici.

- Dati farmacocinetici

Il CHMP ha esaminato la relazione di uno studio farmacocinetico (Relazione V-808) trasmessa dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, poiché l'inclusione di dati farmacocinetici a supporto di un impiego ben noto potrebbe essere presa in considerazione se è intesa a dimostrare la rilevanza della letteratura

usata per avvalorare la sicurezza ed efficacia del medicinale interessato. Lo studio era uno studio di bioequivalenza in cross-over condotto su due periodi, con soli 40 soggetti (in totale 80 distinti eventi di assunzione del medicinale).

I risultati mostrano che l'intervallo di confidenza del 90% di AUC_t (0,727-0,967) e C_{max} (0,727-0,945) del medicinale in studio (Loraxin) rispetto al medicinale Clarityn non è conforme all'intervallo di accettazione di 0,8-1,25. Benché l'intervallo di confidenza del 90% di AUC_t (0,884-1,035) e C_{max} (0,822-0,989) del metabolita desloratadina rientrasse nell'intervallo di accettazione, il CHMP ha ritenuto che i dati farmacocinetici non avvalorassero i dati bibliografici presentati, dal momento che, in linea di principio, la valutazione della bioequivalenza dovrebbe essere fondata su concentrazioni misurate del composto originale (in questo caso loratadina e non desloratadina). Inoltre, e soprattutto, la sensibilità del saggio è stata giudicata insufficiente per rilevare basse concentrazioni del composto originale (e del principale metabolita desloratadina). Il limite inferiore di rilevazione nel metodo analitico utilizzato era pari a 0,2 ng/ml e, per questo motivo, oltre il 50% delle concentrazioni di loratadina/desloratadina nei campioni plasmatici erano al di sotto del limite inferiore di quantificazione, il che ne ha reso impossibile la determinazione. Pertanto il CHMP era del parere che la relazione V-808 dello studio farmacocinetico presentato non confermasse la rilevanza dei dati bibliografici forniti per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Loraxin.

- Dati clinici

Quanto ai dati clinici supplementari a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di Loraxin, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato due relazioni di esperti. Tuttavia, una delle relazioni non contiene dati relativi ai rapporti farmacocinetici/farmacodinamici (o rapporti dose-risposta). L'altra relazione, pur contenendo alcune informazioni sul rapporto dose-risposta, si limitava a menzionare l'orticaria. Pertanto il CHMP ha ritenuto che i dati clinici forniti fossero estremamente limitati e non abbastanza robusti da permettere di capire cosa potrebbe comportare, in termini di efficacia e di sicurezza per ciascuna indicazione, una potenziale differenza di esposizione rispetto all'esposizione ottenuta dopo la somministrazione del medicinale usato negli studi clinici pilota descritti nella bibliografia trasmessa.

Conclusione generale

Alla luce di quanto precede, il CHMP ha ritenuto che la documentazione (i dati) farmaceutica, farmacocinetica e clinica trasmessa dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non fosse sufficiente a stabilire la rilevanza dei dati bibliografici per Loraxin.

Procedura di riesame

Il 6 luglio 2012, dopo l'adozione del parere del CHMP e le raccomandazioni formulate durante l'incontro del giugno 2012 con il CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Vitabalans Oy ha inviato una richiesta di riesame, provvedendo successivamente a trasmettere i motivi dettagliati della richiesta in data 31 agosto 2012. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche presentato i motivi della richiesta in occasione di una spiegazione orale, in data 16 ottobre 2012.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha manifestato il suo disaccordo rispetto ad alcuni aspetti procedurali della procedura di mutuo riconoscimento, della procedura del CMDh e della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.

È importante notare, tuttavia, che il CHMP è un comitato scientifico e che, pur operando nell'ambito di un quadro giuridico, non può discutere nel merito gli aspetti procedurali e legali delle procedure amministrative definite nella legislazione. Di conseguenza, le considerazioni di natura procedurale e legale esulano dal mandato del CHMP e, pertanto, il riesame della procedura di deferimento ai sensi

dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE si è limitato a trattare soltanto gli aspetti scientifici menzionati nei motivi del riesame.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha espresso il proprio disaccordo rispetto al parere del CHMP, dichiarando che gli argomenti su cui il comitato ha imperniato le sue argomentazioni scientifiche non erano debitamente motivati o non erano stati chiaramente dimostrati, in particolare per spiegare:

☐ perché il medicinale loratadina 10 mg oggetto della domanda dovrebbe causare potenziali gravi rischi per la salute pubblica;

☐ in che modo il medicinale loratadina 10 mg oggetto della domanda causerebbe potenziali gravi rischi per la salute pubblica.

Come si è detto, l'allegato I della direttiva 2001/83/CE stabilisce che le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto in relazione al medicinale che si intende mettere in commercio. Pertanto, per assimilare Loraxin a un medicinale simile, può essere necessario adottare un approccio scientificamente valido, come la dimostrazione di una cinetica comparabile.

Inoltre, si rileva che, ai sensi delle "Linee guida sulla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica", si può presumere che sussista un potenziale grave rischio per la salute pubblica associato a un determinato medicinale se i dati presentati a sostegno dell'efficacia terapeutica non forniscono una giustificazione fondata dell'efficacia e/o se i dati relativi alla sicurezza clinica non dimostrano validamente che tutti i potenziali problemi legati alla sicurezza sono stati risolti in maniera appropriata e adeguata.

Nel corso della procedura di riesame il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha dimostrato efficacemente che la letteratura pubblicata di loratadina si applica direttamente a Loraxin. Come si è avuto modo di precisare, per creare un collegamento tra Loraxin e la letteratura pubblicata è stato presentato uno studio farmacocinetico, ma l' AUC_t e la C_{max} di Loraxin rispetto al medicinale Clarityn non rispecchiavano l'intervallo di accettazione di 0,8-1,25 per il composto originale, loratadina.

Un riesame di tali informazioni e la valutazione di due relazioni di esperti fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno confermato che i risultati dello studio farmacocinetico non sono affidabili per loratadina. In alcuni campioni plasmatici la concentrazione di loratadina era inferiore al livello più basso di quantificazione (LLOQ). Inoltre, nei parametri di assorbimento di loratadina sono state registrate ampie variabilità intersoggettive.

Sulla base dei risultati dello studio farmacocinetico utilizzato per collegare Loraxin alla letteratura pubblicata si rileva una potenziale differenza di esposizione dopo la somministrazione di Loraxin rispetto al prodotto Clarityn; inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha adeguatamente giustificato perché tale potenziale differenza di esposizione non dovrebbe causare differenze significative dal punto di vista clinico a livello di efficacia o sicurezza.

Le relazioni degli esperti trasmesse nel corso della procedura di deferimento suggeriscono, sulla base dei risultati dello studio farmacocinetico fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della domanda, che potrebbe esserci una lieve sottoesposizione a loratadina. Tuttavia, nessuna delle due relazioni di esperti fornisce una spiegazione adeguata del perché un'esposizione minore al medicinale non dovrebbe dare adito a differenze significative, tali da suscitare timori sotto il profilo dell'efficacia.

Pertanto il CHMP era ancora del parere che, in ragione dei suoi limiti, lo studio non confermasse la rilevanza dei dati bibliografici presentati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Loraxin.

Ha osservato altresì che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha adeguatamente risposto ai timori riguardanti la sicurezza legati a esposizioni potenzialmente più elevate al medicinale.

Sulla base della letteratura pubblicata e dei risultati dello studio farmacocinetico utilizzati per collegare Loraxin alla letteratura pubblicata, la rilevanza dei dati di letteratura trasmessi per un medicinale diverso dal medicinale che si intende immettere in commercio non è stata dimostrata in maniera soddisfacente. Poiché non è stato possibile stabilire se un'esposizione potenzialmente maggiore o minore a loratidina rispetto all'esposizione ottenuta dopo la somministrazione del prodotto usato negli studi clinici pilota descritti nella letteratura presentata potrebbe essere fonte di problemi a livello di efficacia o sicurezza, il CHMP ha confermato il suo timore che sussiste un potenziale grave rischio per la salute pubblica.

Motivi del rifiuto

Alla luce dei dati bibliografici presentati e della documentazione farmaceutica, farmacocinetica e clinica, il titolare dell'autorizzazione in commercio non ha provato la rilevanza di tali dati per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Loraxin.

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento trasmessa dalla Finlandia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE del Consiglio. Svezia e Polonia hanno ritenuto che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio comporta un potenziale grave rischio per la salute pubblica;
- i dati trasmessi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono ritenuti sufficienti per permettere di capire cosa potrebbe comportare, in termini di efficacia e di sicurezza per ciascuna indicazione, una potenziale differenza di esposizione rispetto all'esposizione ottenuta dopo la somministrazione del medicinale usato negli studi clinici pilota descritti nella bibliografia trasmessa;
- i dati messi a disposizione non dimostrano che Loraxin è simile al medicinale usato negli studi clinici pilota descritti nella bibliografia fornita. Alla luce di questa mancanza di prove il comitato ha ritenuto fondate le preoccupazioni sollevate dagli Stati membri riguardo al potenziale grave rischio per la salute pubblica,

il CHMP ha raccomandato di non rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Loraxin e denominazioni associate (vedere allegato I).

L'autorizzazione all'immissione in commercio per Loraxin e denominazioni associate dovrà essere sospesa nello Stato membro di riferimento, dove il medicinale è attualmente autorizzato, fino a quando non saranno stati presentati dati adeguati che consentiranno di stabilire che, nonostante le differenze riscontrate nelle formulazioni, Loraxin e i medicinali inclusi nei riferimenti alla letteratura sono considerati simili, per cui i dati generati con tali medicinali possono essere ritenuti rilevanti per Loraxin, e quindi non sarà stato risolto il dubbio di potenziale grave rischio per la salute pubblica individuato da Svezia e Polonia.

Allegato III

***Condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione
all'immissione in commercio***

Per revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione dovrà fornire alle autorità nazionali competenti quanto segue:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a presentare dati adeguati, che consentano di stabilire che, nonostante le differenze nelle formulazioni, Loraxin e i medicinali contenuti nei riferimenti alla letteratura sono ritenuti simili, per cui i dati generati con tali medicinali possono essere considerati rilevanti per Loraxin.