

I priedas

Vaistinių preparatų pavadinimų, farmacinių formų, stiprumų, vartojimo būdų ir pareiškėjų / rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybē narē ES/EEE	Rinkodars teisēs turētojas	Pareiškējas	(Sugālvotas) pavadinimas	Stipruma s	Farmacinē forma	Vartojimo būdas
Čekija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Danija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Estija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Suomija	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Vengrija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Latvija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Lietuva		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Norvegija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā
Lenkija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletē	Vartoti per burnā

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pareiškėjas	(Sugalvotas) pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Vartojimo būdas
Slovakijos Republik		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tabletė	Vartoti per burną
Slovėnija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tabletė	Vartoti per burną
Švedija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletė	Vartoti per burną

II priedas

***Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas
nesuteikti rinkodaros teisės***

Mokslinės išvados

Loraxin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Loratadinas yra antros kartos, ilgai veikiantys, sedatyvinio ir stipraus antimuskarininio poveikio neturintis antihistaminas. Loraxin 10 mg yra įprasta suspausta greito atpalaidavimo tabletė, kurios sudėtyje yra veikliosios medžiagos loratadino. Pirmąkart prekiauti loratadino preparatais leista 1987 m. Belgijoje, suteikus Claritine 10 mg tabletės rinkodaros teisę.

Pateikta paraiška gauti Loraxin 10 mg tablečių rinkodaros teisę pagal savitarpio pripažinimo procedūrą – tai vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio a dalimi pateikta paraiška gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę remiantis tuo, kad jis seniai naudojamas medicinoje. Todėl paraiška dėl Loraxin pagrįsta viešai prieinamais bibliografiniais duomenimis, nes tais atvejais, kai galima įrodyti, kad vaistinio preparato veikliosios medžiagos plačiai naudojamos medicinoje Bendrijos šalyse ne mažiau kaip dešimt metų, kad jų veiksmingumas pripažintas, o saugumas – priimtino lygio, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatus galima pakeisti išsamiais nuorodomis į paskelbtą mokslinę literatūrą (viešai prieinama informacija).

Loratadinas plačiai vartojamas klinikinėje praktikoje, todėl jo veiksmingumui ir saugumui pagrįsti pateikta daug leidiniuose paskelbtų darbų. Daugumoje pateiktoje literatūroje paminėtų klinikinių tyrimų nebuvo aiškiai apibrėžta, koks loratidino preparatas buvo naudojamas. Atliekant šiuos tyrimus naudoti kelių stiprumų – nuo 5 iki 40 mg – loratadino preparatai. Numatyta Loraxin paros dozė yra 10 mg. Atliekant šiuos tyrimus, farmakokinetiniai parametrai buvo vertinami pacientui suvartojus vieną loratadino preparato dozę, taip pat praėjus 10 dienų, kurias pacientas vartojo po 40 mg loratadino per parą. Šių tyrimų metu buvo tiriami sveiki suaugę savanoriai, taip pat vaikai ir pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi.

Direktyvos 2001/83/EB I priedo II dalies 1 punkto d papunktyje teigiama, kad „neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kuriam, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti“.

Siekdamas įrodyti kartu su paraiška dėl Loraxin pateiktų bibliografinių duomenų tinkamumą šiam vaistiniui preparatui įvertinti, rinkodaros teisės turėtojas rėmėsi farmaciniais bei farmakokinetinio ir klinikinių tyrimų duomenimis.

- Farmaciniai duomenys

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikosi nuomonės, jog rinkodaros teisės turėtojo argumentas, kad, atsižvelgiant į pateiktus farmacinius duomenis, literatūra apie pirminį preparatą yra tinkama rinkodaros teisės turėtojo preparatui įvertinti, mokslškai nepagrįstas. Pagal biofarmacinių preparatų klasifikacijos sistemą (BPKS) loratadinas nėra nei I klasės (didelio tirpumo ir didelio skvarbumo), nei III klasės (didelio tirpumo ir nedidelio skvarbumo) medžiaga; jeigu loratadinas būtų I ar III klasės medžiaga, farmaciniais duomenimis grindžiama duomenų ekstrapoliacija vaistui Loraxin būtų pagrįsta. Tačiau, kadangi pagal BPKS loratadinas yra II klasės (nedidelio tirpumo ir didelio skvarbumo) arba IV klasės (nedidelio tirpumo ir nedidelio skvarbumo) medžiaga, siekiant pagrįsti bibliografinių duomenų tinkamumą Loraxin veiksmingumui ir saugumui įrodyti, reikia papildomų duomenų.

- Farmakokinetinio tyrimo duomenys

CHMP apsvarstė farmakokinetinio tyrimo ataskaitą (V-808), kurią rinkodaros teisės turėtojas pateikė kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę, nes svarstyti galimybę įtraukti farmakokinetinių tyrimų duomenis į dokumentaciją siekiant pagrįsti paraišką (kuri teikiama remiantis tuo, kad preparatas seniai naudojamas medicinoje) galima, jeigu tokiais duomenimis siekiama įrodyti pateikiamos literatūros tinkamumą susijusio preparato saugumui ir veiksmingumui įrodyti. Tai buvo dviejų laikotarpių pereinamasis biologinio lygiavertiškumo tyrimas, kuriame dalyvavo tik 40 tiriamųjų (iš viso tirta 80 pavienių vaisto vartojimo atvejų).

Iš rezultatų matyti, kad tiriamojo preparato (Loraxin) ploto po kreive nuo 0 iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos (AUC_t) 90 % pasikliautinis intervalas (90 % CI; 0,727–0,967) ir jo didžiausios koncentracijos (C_{max}) 90 % CI (0,727–0,945), lyginant su preparatu Clarityn, neatitiko priimtino intervalo (0,8–1,25). Nors metabolito desloratadino AUC_t 90 % CI (0,884–1,035) ir C_{max} 90 % CI (0,822–0,989) atitiko priimtino intervalą, CHMP laikėsi nuomonės, kad farmakokinetinio tyrimo duomenys nepatvirtina pateiktų bibliografinių duomenų tinkamumo, nes biologinio lygiavertiškumo vertinimas iš esmės turėtų būti pagrįstas nustatyta pirminio junginio (šiuo atveju loratadino, o ne desloratadino) koncentracija. Dar svarbiau yra tai, kad tokia analizė laikoma nepakankamai tiksli, kai siekiama nustatyti nedidelę pirminio junginio (ir pagrindinio metabolito desloratadino) koncentraciją. Taikant šį analizės metodą, mažiausia nustatoma koncentracija buvo 0,2 ng/ml, todėl daugiau kaip 50 % plazmos mėginių loratadino ar desloratadino koncentracija nesiekė mažiausio kiekybiškai nustatomo dydžio, todėl tų medžiagų koncentracijos nepavyko nustatyti. Taigi CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikta farmakokinetinio tyrimo ataskaita V-808 nepatvirtino pateiktų bibliografinių duomenų tinkamumo Loraxin saugumui ir veiksmingumui įrodyti.

- Klinikinių tyrimų duomenys

Dėl papildomų klinikinių tyrimų duomenų Loraxin veiksmingumui ir saugumui patvirtinti – rinkodaros teisės turėtojas pateikė dvi ekspertų ataskaitas. Tačiau vienoje iš jų nepateikiama jokių duomenų apie farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių (arba dozės ir atsako į gydymą) santykį. Nors kitoje ataskaitoje pateikta informacijos apie dozės ir atsako santykį, ji buvo susijusi tik su urtikarija. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikti klinikinių tyrimų duomenys labai neišsamūs ir nepakankamai tvirti, kad pagal juos būtų galima įvertinti, kokį poveikį galimas loratadino ekspozicijos skirtumas – palyginti su jo ekspozicija vartojant preparatą, kuris buvo naudojamas atliekant pateiktoje bibliografijoje aprašytus pagrindinius klinikinius tyrimus, – gali turėti vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui, jį vartojant pagal kiekvieną iš jo indikacijų.

Bendroji išvada

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, CHMP laikėsi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo nurodytų farmacinių, farmakokinetinio ir klinikinių tyrimų duomenų ir (arba) dokumentų nepakanka siekiant įrodyti bibliografinių duomenų tinkamumą vaistiniam preparatui Loraxin įvertinti.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2012 m. birželio mėn. įvykusiame posėdyje priėmus CHMP nuomonę ir rekomendacijas, 2012 m. liepos 6 d. iš rinkodaros teisės turėtojo, bendrovės „Vitabalans Oy“ gautas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, o 2012 m. rugpjūčio 31 d. gautos išsamiai paaiškintos tokio prašymo priežastys. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pristatė tokio savo sprendimo priežastis 2012 m. spalio 16 d. įvykusio žodinio paaiškinimo metu.

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė nepritarius kai kuriems procedūriniais savitarpio pripažinimo procedūros, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros ir Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros aspektams.

Tačiau atkreipiamas dėmesys į tai, kad CHMP yra mokslinis komitetas ir kad nepaisant to, kad jis veikia laikydamasis teisinės sistemos nuostatų, jis negali svarstyti teisės aktuose nustatytų administracinių procedūrų procedūrinių ir teisinių aspektų esmės. Taigi, procedūrinės ir teisinės aplinkybės nėra CHMP kompetencijos sritis, todėl atliekant pakartotinį Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi procedūros nagrinėjimą, visas dėmesys buvo sutelktas į pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę mokslinius aspektus.

Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė nepritariaš CHMP nuomonei ir, aiškindamas mokslines sprendimo prašyti pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, visą dėmesį sutelkė į toliau nurodytus klausimus; rinkodaros teisės turėtojo teigimu, CHMP nepateikė aiškaus pagrindimo ar įrodymų:

- ☐ kodėl paraiškoje nurodytas 10 mg stiprumo loratadino preparatas keltų galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai;
- ☐ kaip paraiškoje nurodytas 10 mg stiprumo loratadino preparatas keltų galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai.

Kaip pirmiau minėta, Direktyvos 2001/83/EB I priede teigiama, kad neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų apžvalgose turi būti paaiškinta, kodėl pateikti duomenys taikytini paraiškoje nurodytam preparatui. Todėl siekiant susieti Loraxin su panašiu preparatu, gali reikėti taikyti mokslškai pagrįstą metodą, pvz., įrodyti tų preparatų kinetinių savybių panašumą.

Be to, taip pat atkreipiamas dėmesys, kad atsižvelgiant į galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai apibrėžimo gaires, tam tikrą vaistinį preparatą galima laikyti keliančiu galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai, jeigu duomenimis, kurie pateikiami jo terapiniam veiksmingumui pagrįsti, nepavyksta tinkamai pagrįsti teiginių apie jo veiksmingumą ir (arba) jeigu klinikinių saugumo tyrimų duomenų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadą, jog visi galimi saugumo klausimai buvo išspręsti tinkamai ir veiksmingai.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu rinkodaros teisės turėtojas nepateikė tinkamų įrodymų, kad literatūroje paskelbtus loratadino tyrimų duomenis galima tiesiogiai taikyti vaistui Loraxin. Kaip aptarta pirmiau, siekiant susieti Loraxin su literatūroje paskelbtais loratadino tyrimų duomenimis, buvo pateiktas farmakokinetinis tyrimas ir Loraxin AUC_t ir C_{max} , lyginant su preparatu Clarityn, neatitiko priimtino intervalo (0,8–1,25) pagal pirminio junginio loratadino rodiklius.

Pakartotinai išnagrinėjus šiuos duomenis, taip pat atsižvelgus į minėtas dvi rinkodaros teisės turėtojo pateiktas ekspertų ataskaitas, patvirtinta, kad su loratadinu susiję farmakokinetinio tyrimo rezultatai nepatikimi. Keliuose plazmos mėginiuose loratadino koncentracija nesiekė mažiausio kiekybiškai nustatomo dydžio. Be to, labai tarpusavy skyrėsi tiriamiesiems nustatyti loratadino absorbcijos parametrai.

Atsižvelgiant į farmakokinetinio tyrimo rezultatus, kuriais siekta susieti Loraxin su literatūroje paskelbtų tyrimų duomenimis, Loraxin ekspozicija gali skirtis nuo preparato Clarityn, o rinkodaros teisės turėtojas nepateikė tinkamo pagrindimo, kodėl, esant šiam galimam šių vaistinių preparatų ekspozicijos skirtumui, jų veiksmingumas ar saugumas neturėtų kliniškai reikšmingai skirtis.

Kreipimosi procedūros metu pateiktos ekspertų ataskaitos leidžia manyti, kad, atsižvelgiant į rinkodaros teisės turėtojo pateikto papildomo farmakokinetinio tyrimo rezultatus, loratadino ekspozicija gali būti šiek tiek mažesnė. Tačiau nė vienoje ekspertų ataskaitoje tinkamai neįvertinti rūpestį keliantys klausimai, susiję su reikšmingu veiksmingumo skirtumu, kurį gali lemti tokia mažesnė šios medžiagos ekspozicija.

Taigi, CHMP vis dėlto nepakeitė savo nuomonės, kad dėl nustatytų trūkumų šiuo tyrimu negalima patvirtinti pateiktų bibliografinių duomenų tinkamumo Loraxin saugumui ir veiksmingumui įrodyti.

Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad rinkodaros teisės turėtojas tinkamai neįvertino rūpestį dėl saugumo keliančių klausimų, susijusių su galima didesne loratadino ekspozicija.

Atsižvelgiant į literatūroje paskelbtų tyrimų duomenis ir farmakokinetinio tyrimo rezultatus, kuriais siekta susieti Loraxin su literatūroje paskelbtų tyrimų duomenimis, pateiktų literatūroje paskelbtų duomenų (susijusių su preparatu, kuris skiriasi nuo preparato, kurį numatoma pateikti rinkai) tinkamumas neįrodytas. Kadangi nepavyko nustatyti, ar galima mažesnė ar didesnė loratadino ekspozicija – palyginti su šios medžiagos ekspozicija vartojant preparatą, kuris buvo naudojamas atliekant pateiktoje literatūroje aprašytus pagrindinius klinikinius tyrimus, – keltų kokių nors rūpestį keliančių klausimų dėl vaistinio preparato veiksmingumo ar saugumo, CHMP nepakeitė savo nuomonės, kad tai kelia galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai.

Pagrindas nesuteikti rinkodaros teisės

Atsižvelgiant į pateiktus bibliografinius duomenis, juos vertinant kartu su farmacine bei farmakokinetinio ir klinikinių tyrimų dokumentacija, rinkodaros teisės turėtojai nepavyko įrodyti šių duomenų tinkamumo Loraxin saugumui ir veiksmingumui įrodyti.

Kadangi

- komitetas apsvairstė pranešimą apie kreipimosi procedūrą, kurią, vadovaudamasi Tarybos direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, pradėjo Suomija. Švedija ir Lenkija laikėsi nuomonės, jog suteikus rinkodaros teisę, iškiltų galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- laikomasi nuomonės, jog rinkodaros teisės turėtojo nurodytų duomenų nepakanka, kad būtų galima atsakyti į klausimą, kokią įtaką galima kitokia loratidino ekspozicija – palyginti su jo ekspozicija vartojant preparatą, kuris buvo naudojamas atliekant pateiktoje bibliografijoje aprašytus pagrindinius klinikinius tyrimus, – gali turėti vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui, jį vartojant pagal kiekvieną iš jo indikacijų;
- pateiktais duomenimis neįrodyta, kad Loraxin panašus į preparatą, kuris naudotas atliekant pateiktoje bibliografijoje aprašytus pagrindinius klinikinius tyrimus. Atsižvelgdamas į tokių įrodymų stoką, komitetas priėjo prie išvados, kad valstybės narės pagrįstai išreiškė rūpestį dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai;

CHMP rekomendavo nesuteikti Loraxin ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros teisės.

Loraxin ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisės galiojimas referencinėje valstybėje narėje, kurioje šiuo metu galioja jų rinkodaros teisė, turės būti sustabdytas, kol bus pateikti tinkami duomenys, kurie leistų nuspręsti, kad nepaisant esamų sudėties skirtumų, vaistą Loraxin ir literatūros šaltiniuose minimus preparatus galima laikyti tiek panašiais, kad pastarųjų tyrimų duomenis galima laikyti tinkamais vaistui Loraxin įvertinti, ir kartu būtų galima išspręsti Švedijos ir Lenkijos iškeltą galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą.

III priedas

Sustabdyto rinkodaros teisės galiojimo atnaujinimo sąlygos

Siekdamas, kad sustabdytas rinkodaros teisės galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros teisės turėtojas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turės pateikti:

atitinkamus duomenis, kurie leistų nuspręsti, kad, nepaisant esamų sudėties skirtumų, Loraxin ir literatūros šaltiniuose minimi preparatai laikomi tiek panašiais, kad pastarųjų tyrimų duomenis galima laikyti tinkamais vaistiniam preparatui Loraxin įvertinti.