I pielikums

Zāļu nosaukums, farmaceitiskā forma, stiprums, lietošanas veids, pieteikuma iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieks dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts	**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**	**Pieteikuma iesniedzējs**	**Zāļu (piešķirtais) nosaukums**	**Stiprums**	**Zāļu forma**	**Lietošanas veids**
Čehija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Dānija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Igaunija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Somija	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Ungārija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Latvija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Lietuva		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Norvēģija		Vitabalans Oy	Loratadine	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**	**Pieteikuma iesniedzējs**	**Zāļu (piešķirtais) nosaukums**	**Stiprums**	**Zāļu forma**	**Lietošanas veids**
		Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans			
Polija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Slovēnija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai
Zviedrija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablete	iekšķīgai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā

Zinātniskie secinājumi

Loraxin un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Loratadīns ir otrās paaudzes ilgstošas darbības prethistamīna līdzeklis bez sedatīvas un nozīmīgas pretmuskarīniskas iedarbības. *Loraxin* 10 mg ir tradicionāla saspiesta tūlītējas darbības tablete, kas kā aktīvo vielu satur loratadīnu. Loratadīnu kā *Claritine* 10 mg tabletes pirmo reizi reģistrēja Beļģijā 1987. gadā.

Reģistrācijas apliecības pieteikums savstarpējās atzīšanas procedūras veidā zālēm *Loraxin* 10 mg tabletes ir pieteikums, pamatojoties uz labi zināmu lietošanu *(WEU)* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10.a pantu. Tādēļ *Loraxin* pieteikums ir pamatots ar publiski pieejamiem bibliogrāfiskiem datiem, jo preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātus var aizstāt ar detalizētām atsaucēm uz publicēto zinātnisko literatūru (publiskajā telpā pieejamu informāciju), ja iespējams pierādīt, ka aktīvās vielas Kopienā ir plaši lietotas vismaz desmit gadus, tām ir atzīts iedarbīgums un pieņemams drošuma līmenis.

Loratadīns klīniskajā praksē ir plaši izmantots, un tā iedarbīguma un drošuma apliecināšanai ir iesniegti vairāku publicēti raksti. Lielākajā daļā iesniegtajā literatūrā minēto pētījumu zāles nebija skaidri definētas. Šajos pētījumos izmantoti dažāda stipruma loratadīna preparāti - no 5 līdz 40 mg. Paredzētā *Loraxin* ikdienas deva ir 10 mg. Šajos pētījumos farmakokinētiskie parametri pētīti pēc vienreizējas, kā arī pēc 10 dienu ilgas loratadīna lietošanas (pa 40 mg dienā). Pētītās populācijas ietvēra veselus pieaugušus brīvprātīgos, kā arī bērnus un pacientus ar nieru darbības traucējumiem.

Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma II daļas 1.d) apakšpunktā noradīts, ka „neklīniskiem un/vai klīniskiem pārskatiem jāizskaidro iesniegto, uz citām, nevis tirdzniecībai paredzētām zālēm attiecināmo datu nozīmība. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām tām zālēm, par kurām iesniegts reģistrācijas apliecības pieteikums, kaut arī starp tām ir atšķirības".

Lai parādītu bibliogrāfisko datu, kas izmantoti *Loraxin* pieteikuma atbalstam, nozīmību, reģistrācijas apliecības īpašnieks atsaucās uz farmaceitiskiem, farmakokinētiskiem un klīniskiem datiem.

- Farmaceitiskie dati

Reģistrācijas apliecības īpašnieka argumentu, ka par oriģinālpreparātu pieejamā literatūra ir attiecināma arī uz tā zālēm, pamatojoties uz iesniegtajiem farmaceitiskajiem datiem, *CHMP* neuzskata par zinātniski pamatotu. Loratadīns nav *BCS* I grupas (laba šķīdība-laba caurlaidība) vai III grupas (laba škīdība-slikta caurlaidība) viela, kas citādi varētu atbalstīt ekstrapolāciju, pamatojoties uz farmaceitiskajiem datiem. Tā ir *BCS* II grupas (slikta šķīdība-laba caurlaidība) vai IV grupas (slikta šķīdība-slikta caurlaidība) viela, tādēļ būtu nepieciešami papildu dati, lai apliecinātu bibliogrāfisko datu nozīmību *Loraxin* iedarbīguma un drošuma pierādīšanai.

- Farmakokinētiskie dati

CHMP ņēma vērā ziņojumu par farmakokinētikas pētījumu (ziņojumu V-808), ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis reģistrācijas pieteikuma atbalstam, jo farmakokinētisko datu iekļaušana labi zināmas vielas pieteikuma atbalstam ir izskatāma, ja ar to paredzēts parādīt literatūras, kas izmantota drošuma un iedarbīguma pierādīšanai, nozīmību attiecībā uz konkrētām zālēm. Šis pētījums bija divu periodu krustenisks bioekvivalences pētījums, kurā piedalījās tikai 40 pētāmās personas (kopumā 80 atsevišķi zāļu lietošanas gadījumi).

Rezultāti liecina, ka 90 % ticamības intervāls AUC_t (0,727−0,967) un C_{max} (0,727−0,945) pētāmām zālēm *(Loraxin)* attiecībā pret *Clarityn* neatbilda pieņemamam intervālam 0,8-1,25. Lai gan metabolīta desloratadīna 90 % ticamības intervāls AUC_t (0,884−1,035) un C_{max} (0,822−0,989) atbilda pieņemamajam intervālam, *CHMP* uzskatīja, ka farmakokinētiskie dati neatbalsta iesniegtos bibliogrāfiskos datus, jo bioekvivalences novērtējums principā jābalsta uz izmērītām pamatsavienojuma koncentrācijām (šajā gadījumā uz loratadīna, nevis desloratadīna koncentrācijām). Vēl svarīgāk, uzskatīja, ka pārbaudes jutīgums ir nepietiekams, lai atklātu zemu pamatsavienojuma (un galvenā metabolīta desloratadīna) koncentrāciju. Zemākā noteikšanas robeža izmantotajai analītiskajai metodei bija 0,2 ng/ml, un tādēļ vairāk nekā 50 % plazmas paraugu loratadīna/desloratadīna koncentrācija bija zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas un nebija nosakāma. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtais farmakokinētiskā pētījuma ziņojums V-808 neapstiprina bibliogrāfisko datu, kas iesniegti *Loraxin* drošuma un iedarbīguma pierādīšanai, nozīmību.

- Klīniskie dati

Attiecībā uz papildu klīniskiem datiem *Loraxin* iedarbīguma un drošuma atbalstam reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza divus ekspertu ziņojumus. Taču vienā no ziņojumiem nebija iekļauti nekādi dati par farmakokinētikas/farmakodinamikas (vai devas un atbildes reakcijas) sakarību. Lai gan otrā ziņojumā bija nedaudz informācijas par devas un atbildes reakcijas attiecību, tā attiecās tikai uz nātreni. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie klīniskie dati ir ļoti ierobežoti un nepietiekami, lai raksturotu, ko iespējamā iedarbības atšķirība, salīdzinot ar iedarbību, kāda tiek sasniegta pēc iesniegtajā bibliogrāfijā aprakstītajos pivotālajos klīniskajos pētījumos izmantoto zāļu lietošanas, varētu nozīmēt attiecībā uz iedarbīgumu un drošumu katras indikācijas gadījumā.

Vispārējs secinājums

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* uzskatīja, ka farmaceitiskie, farmakokinētiskie un klīniskie dati/dokumentācija, uz ko atsaucas reģistrācijas apliecības īpašnieks, nav pietiekami, lai pierādītu bibliogrāfisko datu nozīmību attiecībā uz *Loraxin*.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūra

Pēc *CHMP* atzinuma un ieteikumu pieņemšanas *CHMP* 2012. gada jūnija sēdē 2012. gada 6. jūlijā no reģistrācijas apliecības īpašnieka *Vitabalans Oy* tika saņemts atkārtotas izvērtēšanas lūgums un 2012. gada 31. augustā tika iesniegts detalizēts šā lūguma pamatojums. Reģistrācijas apliecības īpašnieks izklāstīja savu pamatojumu arī mutvārdu skaidrojumu sniegšanas laikā 2012. gada 16. oktobrī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nepiekrita dažiem savstarpējās atzīšanas procedūras, *CMD(h)* procedūras un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu veiktās pārvērtēšanas procedūras aspektiem.

Taču *CHMP* ir zinātniska Komiteja un tā darbojas, ievērojot tiesību aktus, bet tā nevar spriest par specifiskiem tiesību aktos noteikto administratīvo procedūru norises un juridisko aspektu ieguvumiem Procedurālu un juridisku apsvērumu izskatīšana neietilpst *CHMP* pienākumos un tādēļ, veicot saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu veiktās pārvērtēšanas procedūras atkārotu izvērtēšanu, uzmanība tika pievērsta tikai atkārtotas izvērtēšanas pamatojumā minētajiem zinātniskajiem aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izteica neapmierinātību ar *CHMP* atzinumu, savu zinātnisko pamatojumu balstot uz tālāk minētiem punktiem; reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka nav sniegts viennozīmīgs pamatojums vai pierādījumi, lai izskaidrotu:

☐ kādēļ pieteikumā norādītā loratadīna 10 mg zāļu forma varētu izraisīt nopietnu risku sabiedrības veselībai;

☐ kā pieteikumā norādītā loratadīna 10 mg zāļu forma varētu izraisīt nopietnu risku sabiedrības veselībai.

Kā minēts iepriekš, Direktīvas 2001/83/EK I pielikumā norādīts, ka neklīniskajiem un/vai klīniskajiem pārskatiem jāizskaidro iesniegto datu nozīmība attiecībā uz pieteikumā minētajām zālēm. Tādēļ, lai savstarpēji pārnestu datus par *Loraxin* un līdzīgām zālēm, var būt nepieciešama zinātniski pamatota pieeja, piemēram, līdzīgas kinētikas pierādīšana.

Tāpat ņēma vērā, ka saskaņā ar vadlīniju par iesējamā nopietnā riska sabiedrības veselībai definīciju var uzskatīt, ka konkrētās zāles var izraisīt nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu, ja dati, kas iesniegti terapeitiskā iedarbīguma apliecināšanai, skaidri nepamato iedarbīguma un/vai klīniskā drošuma datus, kā arī nesniedz attiecīgu atbalstu secinājumam, ka visas iespējamās ar drošumu saistītās problēmas ir atbilstošā veidā un adekvāti novērstas.

Atkārtotas izvērtēšanas procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks atbilstoši nepierādīja, ka par loratadīnu publicētā literatūra ir tieši attiecināma uz *Loraxin*. Kā iztirzāts iepriekš, lai attiecinātu publicētos datus uz *Loraxin*, iesniedza farmakokinētikas pētījumu, un *Loraxin* AUC_t un C_{max} attiecībā pret *Clarityn* neatbilda pieņemama intervālam 0,8−1,25 attiecībā uz pamatsavienojumu loratadīnu.

Šo datu atkārtota izvērtēšana, kā arī divi reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie ekspertu ziņojumi apstiprināja, ka farmakokinētikas pētījuma rezultāti par loratadīnu nav uzticami. Vairākos plazmas paraugos loratadīna koncentrācija bija zem apakšējās kvantitatīvās noteikšanas robežas *(LLOQ)*. Turklāt loratadīna uzsūkšanās parametri cilvēku vidū būtiski atšķīrās.

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījuma rezultātiem, kas izmantoti, lai pārnestu literatūrā publicētos datus uz *Loraxin*, iespējama iedarbības atšķirība pēc *Loraxin* lietošanas salīdzinājumā ar *Clarityn*, un reģistrācijas apliecības īpašnieks nav atbilstošā veidā pamatojis, kādēļ šī iespējamā iedarbības atšķirība neradīs klīniski nozīmīgas iedarbīguma vai drošuma atšķirības.

Pārvērtēšanas procedūras laikā iesniegtie ekspertu ziņojumi liecina, ka, pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtā atbalstošā farmakokinētikas pētījuma rezultātiem loratadīna iedarbība varētu būt nedaudz mazāka. Taču jautājums par nozīmīgu iedarbīguma atšķirību neesamību mazākas iedarbības dēļ nav atbilstoši iztirzāts nevienā no ekspertu ziņojumiem.

Kopumā *CHMP* aizvien uzskatīja, ka ierobežojumu dēļ pētījums nevarēja apstiprināt *Loraxin* drošuma un iedarbīguma pierādīšanai iesniegto bibliogrāfisko datu nozīmību.

Tāpat ņēma vērā, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks nav atbilstošā veidā novērsis bažas par drošumu saistībā ar iespējami lielāku iedarbību.

Ņemot vērā publicēto literatūru un farmakokinētikas pētījuma rezultātus, kas izmantoti publicētās literatūras datu pārnesei uz *Loraxin*, iesniegto literatūras datu, kas attiecas uz citām, nevis reģistrācijai paredzētajām zālēm, nozīmība nebija pietiekami pamatota. Tā kā nav iespējams noteikt, vai iespējami mazākā vai lielākā loratadīna iedarbība salīdzinājumā ar iedarbību pēc iesniegtajā literatūrā aprakstītajos pivotālajos klīniskajos pētījumos izmantoto zāļu lietošanas ietekmētu iedarbīgumu vai drošumu, *CHMP* aizvien izteica bažas, ka šis aspekts rada iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai.

Atteikuma pamatojums

Pamatojoties uz iesniegtajiem bibliogrāfiskajiem datiem, kā arī farmaceitisko, farmakokinētisko un klīnisko dokumentāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nespēja apliecināt šo datu nozīmību, lai pierādītu *Loraxin* drošumu un iedarbīgumu.

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Somijas saskaņā ar padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārvērtēšanas procedūru; Zviedrija un Polija uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības piešķiršana var radīt risku sabiedrības veselībai;
- datus, uz kuriem atsaucas reģistrācijas apliecības īpašnieks, neuzskata par pietiekamiem, lai pamatotu, kā iespējamās iedarbības atšķirības salīdzinājumā ar iedarbību pēc iesniegtajā bibliogrāfijā aprakstītajos pivotālajos klīniskajos pētījumos izmantoto zāļu lietošanas varētu ietekmēt iedarbīgumu un drošumu katras indikācijas gadījumā;
- iesniegtie dati nepierāda, ka *Loraxin* ir līdzīgs iesniegtajā bibliogrāfijā aprakstītajos pivotālajos klīniskajos pētījumos lietotajām zālēm. Ņemot vērā šo pierādījumu trūkumu, Komiteja atzina par pamatotām dalībvalstu izteiktās bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai;

CHMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecības piešķiršanu *Loraxin* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skat. I pielikumu).

Loraxin un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības darbība būs jāaptur arī atsauces dalībvalstī, kurā zāles šobrīd ir reģistrētas, līdz laikam, kamēr tiks iesniegti atbilstoši dati, kas ļautu secināt, ka, neraugoties uz esošām atšķirībām starp zāļu formām, *Loraxin* un literatūras atsaucēs minētās zāles ir uzskatāmas par līdzīgām un ar šīm zālēm iegūtos datus var uzskatīt par attiecināmiem uz *Loraxin*, un tādējādi novērst Zviedrijas un Polijas konstatēto iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai.

III pielikums

Reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanas nosacījumi

Lai atceltu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam valstu kompetentajām iestādēm jāiesniedz šāda informācija:

reģistrācijas apliecības īpašniekam tiek lūgts iesniegt atbilstošus datus, kas ļautu secināt, ka, neraugoties uz pastāvošajām atšķirībām starp zāļu formām, *Loraxin* un literatūras atsaucēs minētās zāles ir uzskatāmas par līdzīgām un datus, kas iegūti ar šīm zālēm, var uzskatīt par atbilstošiem *Loraxin*.