

Anness I

***Lista tal-ismijiet, kompożizzjoni farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali, metodu ta' amministrazzjoni, applikant, detentur tal-
awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-istati membri***

Stat Membru UE/ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:	Applikant	Isem (Inventat)	Qawwa	Kompożizzjoni farmaċewtika	Metodu ta' amministrazzjoni
Ir-Repubblika Ċeka		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	pillola	Użu orali
Id-Danimarka		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	pillola	Użu orali
L-Estonja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	pillola	Użu orali
Il-Finlandja	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	pillola	Użu orali
L-Ungerija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	pillola	Użu orali
Il-Latvja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	pillola	Użu orali
Il-Litwanja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	pillola	Użu orali
In-Norveġja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	pillola	Użu orali
Il-Polonja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500	Loratadine Vitabalans	10 mg	pillola	Użu orali

		Hämeenlinna Finland				
Is-Slovakkja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	pillola	Użu orali
Slovenja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	pillola	Użu orali
L-Isvezja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	pillola	Użu orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għar-rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Loraxin u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Loratadine huwa antistamin li jaġixxi fit-tul u mhux sedattiv tat-tieni ġenerazzjoni mingħajr ebda attività antimuskarinika sinifikanti. Loraxin 10 mg huwa pillola konvenzjonali kkompressata b'rilaxx immedjat b'loratadine bħala s-sustanza attiva. Loratadine kien l-ewwel awtorizzat bħala Claritine 10mg pillola fil-Belġju, u ilu sa mill-1987.

L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal rikonossiment reċiproku ppreżentata għall-prodott mediċinali Loraxin 10 mg pilloli hija applikazzjoni għall-użu stabbilit sew (WEU) skont l-Artikolu 10a tad-Direttiva 2001/83/KE. L-applikazzjoni għal Loraxin hija għalhekk ibbażata fuq dejta biblijografika disponibbli pubblikament peress li huwa possibbli li r-riżultati tal-provi pre-kliniċi u kliniċi jiġu sostitwiti b'referenzi dettaljati għal reċensjoni xjentifika ppubblikata (informazzjoni disponibbli fid-dominju pubbliku) jekk jista' jintwera li s-sustanzi attivi ta' prodott mediċinali ilhom f'użu mediċinali stabbilit sew fil-Komunità għal mill-anqas għaxar snin, b'effikaċja rikonossuta u b'livell aċċettabbli ta' sigurtà.

L-użu ta' loratidine fil-prattika klinika huwa wiesgħa u għadd ta' dokumenti ppubblikati ġew sottomessi b'sostenn tal-effikaċja u s-sigurtà. Għall-maġġoranza tal-istudji kliniċi referenzjati fir-riċensjoni sottomessa, il-prodott ma kienx definit b'mod ċar. Dawn l-istudji jinkludu prodotti ta' loratadine f'bosta qawwiet minn 5 mg sa 40 mg. Id-dożaġġ maħsub ta' kuljum ta' Loraxin huwa ta' 10 mg. F'dawn l-istudji, il-parametri farmakokinetiċi ġew studjati wara l-ghoti ta' doża unika ta' loratadine kif ukoll wara 10 ijiem (40 mg/kuljum). Il-popolazzjonijiet studjati kienu voluntiera adulti b'saħħithom kif ukoll tfal u pazjenti b'indeboliment renali.

Parti II.1.d) tal-Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE tgħid li "r-rapporti mhux kliniċi u/jew kliniċi għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe dejta sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott maħsub għat-tqegħid fis-suq. Għandu jsir ġudizzju jekk minkejja d-differenzi eżistenti l-prodott studjat jistax jiġi kkunsidrat bħala simili għall-prodott li għalih tkun saret applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq".

Biex juri r-rilevanza tad-dejta biblijografika użata b'appoġġ għall-applikazzjoni għal Loraxin, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq irrefera għad-dejta farmaċewtika, farmakokinetika u klinika.

- Dejta farmaċewtika

L-argument tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li r-reċensjoni dwar il-prodott originatur hija rilevanti għall-prodott tagħhom abbażi tad-dejta farmaċewtika sottomessa mhuwiex meqjus xjentifikament validu mis-CHMP. Loratadine mhuwiex sustanza tal-klassi I tal-BCS (solubbilità għolja-permeabilità għolja) jew tal-klassi III (solubbilità għolja-permeabilità baxxa), li kieku kien jappoġġja estrapolazzjoni bbażata fuq id-dejta farmaċewtika. Minflok, peress li huwa sustanza tal-klassi II tal-BCS (solubbilità baxxa-permeabilità għolja) jew tal-klassi IV (solubbilità baxxa-permeabilità baxxa) sejjer ikun hemm il-htieġa ta' dejta addizzjonali dwar is-sustanza biex tappoġġa r-rilevanza tad-dejta biblijografika li turi l-effikaċja u s-sigurtà ta' Loraxin.

- Dejta farmakokinetika

Ir-rapport ta' studju farmakokinetiku (Rapport V-808) sottomess mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq b'appoġġ għall-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġie kkunsidrat mis-CHMP, peress li l-inkluzjoni ta' dejta farmakokinetika b'appoġġ għal applikazzjoni għall-

użu stabbilit sew tista' tiġi kkunsidrata, jekk hija maħsuba biex turi r-rilevanza tar-reċensjoni użata biex turi s-sigurtà u l-effikaċja fir-rigward tal-prodott ikkonċernat. Dan l-istudju kien studju *cross-over* ta' bijoekwivalenza fuq żewġ perjodi b'40 suġġett biss (total ta' 80 avveniment separat tat-tehid tal-medicina).

Ir-riżultati juru li l-intervall ta' kunfidenza ta' 90% tal-AUC_t (0.727-0.967) u tas-C_{max} (0.727-0.945) tal-prodott li qed jiġi ttestjat (Loraxin) mal-prodott Clarityn ma kienx konformi mal-intervall ta' aċċettazzjoni ta' 0.8-1.25. Għalkemm l-intervall ta' kunfidenza ta' 90% tal-AUC_t (0.884-1.035) u tas-C_{max} (0.822-0.989) tal-metabolit desloratadine kien fl-intervall ta' aċċettazzjoni, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta farmakokinetika ma kinitx tappoġġa d-dejta biblijografika sottomessa peress li l-evalwazzjoni ta' bijoekwivalenza għandha fil-prinċipju tkun ibbażata fuq il-konċentrazzjonijiet imkejla tas-sustanza oriġinali (f'dan il-każ loratadine u mhux desloratadine). Aktar importanti minn hekk, is-sensittività tal-analiżi kienet meqjusa bħala insuffiċjenti biex tiskopri konċentrazzjonijiet baxxi tas-sustanza oriġinali (u l-metabolit prinċipali desloratadine). Il-limitu l-aktar baxx ta' skoperta fil-metodu analitiku użat kien ta' 0.2 ng/ml, u minhabba dan, aktar minn 50% tal-konċentrazzjonijiet ta' loratadine/desloratadine fil-kampjuni tal-plasma kienu taħt il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni u ma setgħux jiġu stabbiliti. Għalhekk is-CHMP kien tal-fehma li r-rapport tal-istudju farmakokinetiku sottomess V-808 ma kienx jikkonferma r-rilevanza tad-dejta biblijografika sottomessa biex turi s-sigurtà u l-effikaċja ta' Loraxin.

- Dejta klinika

Fir-rigward tad-dejta klinika addizzjonali biex tappoġġa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Loraxin, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq issottometta żewġ rapporti tal-esperti. Madankollu wieħed mir-rapporti ma kien fih l-ebda dejta dwar ir-relazzjonijiet bejn il-farmakokinetika/farmakodinamika (jew ir-rispons għad-doża). Għalkemm ir-rapport l-iehor kien fih xi informazzjoni dwar ir-rispons għad-doża dan kien jirreferi biss għall-urtikarja. Għalhekk is-CHMP ikkunsidra li d-dejta klinika pprovduta kienet limitata ħafna u ma kinitx b'saħħitha biżżejjed biex tindirizza s-sinifikat ta' differenza potenzjali fl-espożizzjoni, meta mqabbla mal-espożizzjoni miksuba wara l-għoti tal-prodott użat fl-istudji kliniċi pivotali deskritti fil-biblijografija sottomessa, fuq l-effikaċja u s-sigurtà għal kull indikazzjoni.

Konkluzjoni ġenerali

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP ikkunsidra li d-dejta/dokumentazzjoni farmaċewtika, farmakokinetika u klinika msemmija mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma kinitx ikkunsidrata biżżejjed biex tistabbilixxi r-rilevanza tad-dejta biblijografika għal Loraxin.

Proċedura ta' eżami mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP u r-rakkomandazzjonijiet waqt il-laqqha tas-CHMP ta' Ġunju 2012, fis-6 ta' Lulju 2012 ġiet riċevuta talba għal eżami mill-ġdid mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Oy Vitabalans u r-raġunijiet dettaljati ġew sottomessi fil-31 ta' Awiżsu 2012. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippreżenta wkoll ir-raġunijiet tagħhom waqt spjegazzjoni orali fis-16 ta' Ottubru 2012.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu dwar xi aspetti proċedurali tal-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku, il-proċedura tas-CMDh u l-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Madankollu, ġie nnotat li s-CHMP huwa kumitat xjentifiku u li filwaqt li jopera fi ħdan il-qafas legali, ma jistax jiddiskuti l-merti speċifiċi ta' aspetti proċedurali u legali ta' proċeduri amministrattivi stabbiliti fil-leġislazzjoni. Bħala riżultat, kunsiderazzjonijiet proċedurali u legali huma barra mill-kompetenza tas-CHMP, u għalhekk l-eżami mill-ġdid tal-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE iffoka biss fuq il-punti xjentifiċi indirizzati fir-raġunijiet għall-eżami mill-ġdid.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mal-opinjoni tas-CHMP, u ffoka r-raġunijiet xjentifiċi tiegħu fuq il-punti li ġejjin, li dwarhom id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jargumenta li ma għewx ipprezentati ġustifikazzjonijiet ċari jew evidenza biex jispjegaw:

- ☐ għaliex il-prodott applikat ta' loratadine 10 mg sejjer joħloq riskju potenzjali għas-saħħa pubblika
- ☐ kif il-prodott applikat ta' loratadine 10 mg sejjer joħloq riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika

Kif issemma' qabel, l-Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE jiddikjara li r-rapporti mhux kliniċi u/jew kliniċi għandhom jispjegaw ir-rilevanza ta' kwalunkwe dejta sottomessa fir-rigward tal-prodott li dwar tkun qed issir applikazzjoni. Għalhekk, jista' jkun hemm bżonn ta' approċċ xjentifikament validu bħat-turija ta' kinetiċi komparabbli biex jorbot lil Loraxin ma' prodott simili.

Barra minn hekk qiegħed jiġi wkoll innotat li skont il-Linja Gwida dwar id-Definizzjoni ta' Riskju Serju Potenzjali għas-Saħħa Pubblika, riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika fir-rigward ta' prodott mediċinali partikulari jista' jiġi kkunsidrat li jeżisti jekk id-dejta sottomessa biex tappoġġa l-effikaċja terapewtika ma tipprovdix ġustifikazzjoni soda għall-pretensjonijiet ta' effikaċja u/jew id-dejta dwar is-sigurtà klinika ma tipprovdix appoġġ adegwat għall-konklużjoni li l-kwistjonijiet potenzjali kollha dwar is-sigurtà jkunu ġew indirizzati b'mod xieraq u b'mod adegwat.

Matul il-proċedura ta' eżami mill-ġdid, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma weriex b'mod adegwat li r-riċensjoni ppubblikata ta' loratadine hija direttament applikabbli għal Loraxin. Kif diskuss qabel kien ġie pprovdut studju farmakokinetiku biex jorbot lil Loraxin mar-reċensjoni ppubblikata u l-AUC_t u s-C_{max} ta' Loraxin mal-prodott Clarityn ma kinux konformi mal-intervall ta' aċċettazzjoni ta' 0.8-1.25 għas-sustanza oriġinali, loratadine.

Eżami mill-ġdid ta' din id-dejta u wkoll b'kunsiderazzjoni taż-żewġ rapporti tal-esperti sottomessi mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, ikkonfermaw li r-riżultati tal-istudju farmakokinetiku mhumieks affidabbli għal loratadine. F'bosta kampjuni tal-plasma l-konċentrazzjoni ta' loratadine kienet taħt l-aktar livell baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ). Barra minn hekk, kien hemm varjabilitajiet estensivi bejn is-suġġetti fil-parametri ta' assorbiment ta' loratadine.

Abbażi tar-riżultati tal-istudju farmakokinetiku użati biex jorbtu lil Loraxin mar-reċensjoni ppubblikata, hemm potenzjal għal differenza fl-espożizzjoni wara l-ghoti ta' Loraxin meta mqabbla mal-prodott Clarityn, u d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma ġġustifikax b'mod adegwat għaliex din id-differenza potenzjali fl-espożizzjoni mhijiex probabbli li jkollha differenza klinikament sinifikanti fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

Ir-rapporti tal-esperti sottomessi matul il-proċedura ta' riferiment jissuġġerixxu li jista' jkun hemm espożizzjoni kemxejn anqas baxxa għal loratadine, abbażi tar-riżultati tal-istudju farmakokinetiku ta' appoġġ ipprovdut mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Madankollu l-każ għal nuqqas ta' differenza sinifikanti fit-tħassib dwar l-effikaċja minhabba espożizzjoni aktar baxxa ma ġiex indirizzat b'mod adegwat fiż-żewġ rapporti tal-esperti.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien għadu tal-fehma li minhabba l-limitazzjonijiet tiegħu, l-istudju ma setax jikkonferma r-rilevanza tad-dejta biblijografika sottomessa biex turi s-sigurtà u l-effikaċja ta' Loraxin.

Ġie nnotat ukoll li l-każ għat-tħassib dwar is-sigurtà minhabba espożizzjonijiet potenzjalment oġħla ma ġiex indirizzat b'mod adegwat mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Abbażi tar-reċensjoni ppubblikata u r-riżultati tal-istudju farmakokinetiku użati biex jorbtu lil Loraxin mar-reċensjoni ppubblikata, ir-rilevanza tad-dejta tar-reċensjoni sottomessa li tikkonċerna prodott differenti mill-prodott maħsub għal tqegħid fis-suq ma ġietx indirizzata b'mod sodisfaċenti. Peress li ma setax jiġi stabbilit jekk espożizzjoni potenzjalment aktar baxxa jew oġħla għal loratadine meta mqabbla

mal-espożizzjoni miksuba wara l-għoti tal-prodott użat fl-istudji kliniċi pivotali deskritti fir-reċensjoni sottomessa tkunx tikkostitwixxi xi tħassib dwar l-effikaċja jew is-sigurtà, is-CHMP għalhekk żamm it-tħassib tiegħu li dan huwa riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

Raġunijiet għar-rifjut

Abbażi tad-dejta biblijografika sottomessa, meħuda flimkien mad-dokumentazzjoni farmaċewtika, farmakokinetika u klinika, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq naqas milli jistabbilixxi r-rilevanza ta' din id-dejta biex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' Loraxin.

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdija mill-Finlandja skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva tal-Kunsill 2001/83/KE. L-Isvezja u l-Polonja kkunsidraw li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Id-dejta msemmiya mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhijiex ikkunsidrata biżżejjed biex tindirizza s-sinifikat ta' differenza potenzjali fl-espożizzjoni, meta mqabbla mal-espożizzjoni miksuba wara l-għoti tal-prodott użat fl-istudji kliniċi pivotali deskritti fil-biblijografika sottomessa, fuq l-effikaċja u s-sigurtà għal kull indikazzjoni.
- id-dejta pprovduta ma turix li Loraxin huwa simili għall-prodott użat fl-istudji kliniċi pivotali deskritti fil-biblijografika sottomessa. Fid-dawl ta' din in-nuqqas ta' evidenza, il-kumitat sab mertu dwar it-tħassib imqajjem mill-Istati Membri dwar ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Loraxin u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

L-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Loraxin u ismijiet assoċjati sejra jkollha tiġi sospiża fl-Istat Membru ta' Referenza, fejn il-prodott huwa attwalment awtorizzat, sakemm tiġi ppreżentata dejta adegwata, li tippermetti li jsir ġudizzju li minkejja d-differenzi eżistenti fil-formulazzjoni, Loraxin u l-prodotti inkluzi fir-referenzi tar-reċensjoni huma kkunsidrati simili, tant li d-dejta ġġenerata b'dawn il-prodotti tista' tiġi kkunsidrata rilevanti għal Loraxin, u għalhekk tindirizza r-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika identifikat mill-Isvezja u l-Polonja.

Anness III

Kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Biex is-sospensjoni titneħħa, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq sejjer ikollu jipprovdi lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti b'dan li ġej:

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq huwa mitlub jippreżenta dejta adegwata, li tippermetti li jsir ġudizzju li minkejja d-differenzi eżistenti fil-formulazzjoni, Loraxin u l-prodotti inklużi fir-referenzi tar-reċensjoni huma kkunsidrati simili, tant li d-dejta ġġenerata b'dawn il-prodotti tista' tiġi kkunsidrata rilevanti għal Loraxin.