

Biljage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het geneesmiddel, toedieningsweg, aanvrager en houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat (EU/EER)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Tsjechische Republiek		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tablety	10 mg	tablet	oraal gebruik
Denemarken		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oraal gebruik
Estland		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tablet	oraal gebruik
Finland	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oraal gebruik
Hongarije		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oraal gebruik
Letland		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tabletes	10 mg	tablet	oraal gebruik
Litouwen		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	oraal gebruik
Noorwegen		Vitalbans Oy Varastokatu 8	Loratadine Vitalbans	10 mg	tablet	oraal gebruik

Lidstaat (EU/EER)	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
		13500 Hämeenlinna Finland				
Polen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oraal gebruik
Slowaaks		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablet	oraal gebruik
Slovenië		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablet	oraal gebruik
Zweden		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	oraal gebruik

Bijlage II

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door
het Europees Geneesmiddelenbureau***

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Loraxin en verwante namen (zie bijlage I)

Loratadine is een langwerkende, niet-verdovende antihistamine van de tweede generatie zonder significante antimuscarinische activiteit. Loraxin 10 mg is een conventionele gecompriëerde tablet met onmiddellijke afgifte die de werkzame stof loratadine bevat. Loratadine werd in 1987 in België voor het eerst goedgekeurd als Claritine 10 mg tablet.

De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Loraxin 10 mg tabletten via de procedure van wederzijdse erkenning is ingediend op basis van langdurig gebruik in de medische praktijk krachtens artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/83/EG. De aanvraag voor Loraxin is derhalve gebaseerd op bibliografische gegevens die toegankelijk zijn voor het publiek, aangezien het mogelijk is resultaten van de pre-klinische en klinische proeven te vervangen door uitvoerige verwijzingen naar gepubliceerde wetenschappelijke literatuur (informatie die in het publieke domein beschikbaar is) als kan worden aangetoond dat de werkzame stoffen van een geneesmiddel sinds ten minste tien jaar in de medische praktijk binnen de Gemeenschap worden gebruikt en een erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau hebben.

Loratadine wordt algemeen gebruikt in de klinische praktijk en er zijn een aantal gepubliceerde documenten overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid. Voor het merendeel van de klinische onderzoeken waarnaar in de overgelegde literatuur wordt verwezen, was het middel niet duidelijk omschreven. In deze onderzoeken waren middelen op basis van loratadine in verschillende sterkten van 5 mg tot 40 mg opgenomen. De bedoelde dagelijkse dosering van Loraxin is 10 mg. In deze onderzoeken werden farmacokinetische parameters onderzocht na toediening van een enkele dosis loratadine en na 10 dagen (40 mg/dag) loratadine. De onderzochte populaties waren gezonde volwassen vrijwilligers en kinderen en ook patiënten met een verminderde nierfunctie.

In deel II.I.d van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG staat dat in de niet-klinische en/of klinische overzichten "moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander middel dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het middel waarvoor een vergunning wordt verleend."

Om de relevantie van de bibliografische gegevens die worden gebruikt ter ondersteuning van de aanvraag voor Loraxin, aan te tonen verwees de vergunninghouder naar farmaceutische, farmacokinetische en klinische gegevens.

- Farmaceutische gegevens

Het argument van de vergunninghouder dat de literatuur over het oorspronkelijke geneesmiddel op basis van de overgelegde farmaceutische gegevens relevant is voor zijn product, wordt door het CHMP niet als wetenschappelijk valide beschouwd. Loratadine is geen BCS klasse I-stof (hoge oplosbaarheid – hoge permeabiliteit) of klasse III-stof (hoge oplosbaarheid – lage permeabiliteit); als dit wel het geval was geweest, had een extrapolatie op basis van de farmaceutische gegevens kunnen worden ondersteund. Aangezien het echter een BCS klasse II-stof (lage oplosbaarheid – hoge permeabiliteit) of klasse IV-stof (lage oplosbaarheid – lage permeabiliteit) is, zouden er aanvullende gegevens nodig zijn om de relevantie te ondersteunen van de bibliografische gegevens die worden gebruikt om de werkzaamheid en veiligheid van Loraxin aan te tonen.

- Farmacokinetische gegevens

Het rapport van een farmacokinetisch onderzoek (rapport V-808) dat de vergunninghouder overlegde ter ondersteuning van de aanvraag voor een handelsvergunning, werd door het CHMP in overweging genomen, aangezien het opnemen van farmacokinetische gegevens ter ondersteuning van een aanvraag op basis van langdurig gebruik in de medische praktijk kan worden overwogen als dit tot doel heeft de relevantie te bewijzen van de literatuur die wordt gebruikt om de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende middel aan te tonen. Dit onderzoek betrof een bio-equivalentieonderzoek met een cross-over van twee perioden bij slechts 40 patiënten (in totaal 80 afzonderlijke innamen van het geneesmiddel).

Uit de resultaten blijkt dat de betrouwbaarheidsinterval van 90% van de AUC_t (0,727-0,967) en C_{max} (0,727-0,945) van het testmiddel (Loraxin) ten opzichte van het middel Clarityn niet overeenkwam met het acceptatie-interval van 0,8-1,25. Hoewel het betrouwbaarheidsinterval van 90% van de AUC_t (0,884-1,035) en C_{max} (0,822-0,989) van de metaboliet desloratadine binnen het acceptatie-interval vielen, was het CHMP van oordeel dat de farmacokinetische gegevens de ingediende bibliografische gegevens niet ondersteunden, aangezien de beoordeling van de bio-equivalentie in principe gebaseerd dient te zijn op gemeten concentraties van de moederverbinding (in dit geval loratadine en niet desloratadine). Daarenboven werd de gevoeligheid van de proef als onvoldoende beschouwd om lage concentraties van de moederverbinding (en de voornaamste metaboliet desloratadine) te detecteren. De onderste detectielimiet in de toegepaste analytische methode was 0,2 ng/ml met als gevolg dat bij meer dan 50% van de plasmamonsters de concentraties loratadine/desloratadine onder de onderste kwantificeringslimiet kwamen en niet konden worden gemeten. Het CHMP was derhalve van oordeel dat het ingediende farmacokinetische onderzoeksrapport V-808 de relevantie van de bibliografische gegevens die zijn ingediend om de veiligheid en werkzaamheid van Loraxin aan te tonen, niet bevestigde.

- Klinische gegevens

Ten aanzien van de aanvullende klinische gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van Loraxin heeft de vergunninghouder twee deskundigenrapporten overgelegd. Een van de rapporten bevat echter geen gegevens over het PK/PD-verband (of dosis-responsverband). Het andere rapport bevatte weliswaar enige informatie over dosis en respons, maar die had alleen betrekking op urticaria. Het CHMP was derhalve van oordeel dat de overgelegde klinische gegevens zeer beperkt waren en niet robuust genoeg om te kunnen beoordelen wat een potentieel verschil in blootstelling, ten opzichte van de blootstelling na toediening van het in de centrale klinische studies gebruikte middel zoals beschreven in de overgelegde bibliografie, zou kunnen betekenen voor de werkzaamheid en veiligheid voor iedere indicatie.

Algehele conclusie

Gezien het voorgaande was het CHMP van oordeel dat de farmaceutische, farmacokinetische en klinische gegevens/documentatie waarnaar de vergunninghouder verwees, niet als voldoende werden beschouwd om de relevantie van de bibliografische gegevens van Loraxin vast te stellen.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies en de aanbevelingen van het CHMP tijdens de CHMP-bijeenkomst van juni 2012 waren aangenomen, werd op 6 juli 2012 een verzoek tot heronderzoek ontvangen van de vergunninghouder Vitabalans Oy en werden de gedetailleerde redenen op 31 augustus 2012 ingediend. De vergunninghouder presenteerde zijn redenen ook tijdens een mondelinge toelichting op 16 oktober 2012.

De vergunninghouder gaf aan het niet eens te zijn met enkele procedurele aspecten van de wederzijdse erkenningsprocedure, de CMD(h)-procedure en de verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

Er wordt echter op gewezen dat het CHMP een wetenschappelijk comité is dat binnen het rechtskader opereert en derhalve niet kan spreken over de specifieke merites van procedurele en juridische aspecten van administratieve procedures die in de wetgeving zijn vastgelegd. Dientengevolge vallen procedurele en juridische overwegingen buiten de opdracht van het CHMP en derhalve is het heronderzoek van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG uitsluitend gericht op de wetenschappelijke punten die in de redenen voor heronderzoek aan de orde werden gebracht.

De vergunninghouder gaf aan het niet eens te zijn met het advies van het CHMP en richtte zich in zijn wetenschappelijke redenen op de volgende punten, waarvoor volgens de vergunninghouder geen duidelijke rechtvaardigingen of bewijzen zijn aangevoerd als verklaring:

waarom het middel op basis van 10 mg loratadine waarvoor de aanvraag werd ingediend, een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid zou vormen;

hoe het middel op basis van 10 mg loratadine waarvoor de aanvraag werd ingediend, een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid zou vormen.

Zoals eerder werd aangegeven, staat in bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG dat in de niet-klinische en/of klinische overzichten moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend. Derhalve is mogelijk een wetenschappelijk valide benadering zoals het bewijs van vergelijkbare kinetiek nodig om een goede brug te vormen tussen Loraxin en een vergelijkbaar middel.

Bovendien wordt erop gewezen dat er volgens de Richtsnoeren voor de definitie van een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid van kan worden uitgegaan dat aan een geneesmiddel een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid verbonden is indien de gegevens die zijn verstrekt om de therapeutische werkzaamheid aan te tonen, geen deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing vormen voor de beweringen over de werkzaamheid en/of op grond van de klinische veiligheidsgegevens niet kan worden geconcludeerd dat alle mogelijke veiligheidsvraagstukken afdoende en toereikend aan de orde komen.

Tijdens de heronderzoeksprocedure leverde de vergunninghouder geen afdoende bewijs dat de gepubliceerde literatuur over loratadine rechtstreeks van toepassing is op Loraxin. Zoals eerder besproken werd een farmacokinetisch onderzoek overgelegd om een goede brug te vormen tussen Loraxin en de gepubliceerde literatuur, en kwamen de AUC_t en C_{max} van Loraxin en het middel Clarityn niet overeen met het acceptatie-interval van 0,8-1,25 voor de moederverbinding, loratadine.

Heronderzoek van deze gegevens, waarbij ook rekening werd gehouden met de twee door de vergunninghouder ingediende deskundigenrapporten, bevestigde dat de resultaten van het farmacokinetische onderzoek niet betrouwbaar zijn voor loratadine. In verschillende plasmamonsters was de concentratie loratadine lager dan de onderste kwantificeringslimiet (LLOQ). Verder was er sprake van grote interindividuele variabiliteit in de absorptieparameters van loratadine.

Op basis van de farmacokinetische onderzoeksresultaten die zijn gebruikt om een goede brug te vormen tussen Loraxin en de gepubliceerde literatuur, bestaat er een potentieel verschil in blootstelling na toediening van Loraxin ten opzichte van het middel Clarityn, en de vergunninghouder heeft niet op toereikende wijze onderbouwd waarom het onwaarschijnlijk is dat dit potentiële verschil in blootstelling tot een klinisch significant verschil in werkzaamheid of veiligheid leidt.

In de tijdens de verwijzingsprocedure overgelegde deskundigenrapporten wordt erop gewezen dat er, op basis van de resultaten van het door de vergunninghouder overgelegde ondersteunende farmacokinetische onderzoek, mogelijk sprake is van een iets lagere blootstelling aan loratadine. Het punt van de bezorgdheid over het ontbreken van een significant verschil in de werkzaamheid wegens een lagere blootstelling komt in beide deskundigenrapporten echter niet afdoende aan de orde.

Over het geheel genomen was het CHMP derhalve nog steeds van oordeel dat de relevantie van de bibliografische gegevens die zijn ingediend om de veiligheid en werkzaamheid van Loraxin aan te tonen, op basis van het onderzoek niet kon worden bevestigd vanwege de beperkingen van het onderzoek.

Er wordt ook op gewezen dat het punt van de veiligheidsrisico's wegens potentieel hogere blootstellingen niet afdoende is behandeld door de vergunninghouder.

Op basis van de gepubliceerde literatuur en de farmacokinetische onderzoeksresultaten die zijn gebruikt om een goede brug te vormen tussen Loraxin en de gepubliceerde literatuur, werd de relevantie van de ingediende literatuur die betrekking heeft op een ander middel dan hetgeen in de handel zal worden gebracht, niet toereikend aan de orde gesteld. Aangezien niet kon worden vastgesteld of een potentieel lagere of hogere blootstelling aan loratadine ten opzichte van de blootstelling na toediening van het in de centrale klinische studies gebruikte middel zoals beschreven in de overgelegde literatuur tot risico's in verband met de werkzaamheid of veiligheid zou leiden, handhaafde het CHMP derhalve zijn bezorgdheid over het feit dat dit een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt.

Redenen voor weigering

Op basis van de ingediende bibliografische gegevens in combinatie met de farmaceutische, farmacokinetische en klinische documentatie slaagde de vergunninghouder er niet in om de relevantie van deze gegevens, bedoeld om de veiligheid en werkzaamheid van Loraxin aan te tonen, vast te stellen.

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door Finland in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen; Zweden en Polen van oordeel waren dat het verlenen van de handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- de gegevens waarnaar de vergunninghouder verwees niet als toereikend worden beschouwd om te kunnen beoordelen wat een potentieel verschil in blootstelling, ten opzichte van de blootstelling na toediening van het in de centrale klinische studies gebruikte middel zoals beschreven in de overgelegde bibliografie, zou kunnen betekenen voor de werkzaamheid en veiligheid voor iedere indicatie;
- uit de verstrekte gegevens niet blijkt dat Loraxin vergelijkbaar is met het in de centrale klinische studies gebruikte middel zoals beschreven in de overgelegde bibliografie; het CHMP de bezorgdheid van de lidstaten over het potentiële ernstige risico voor de volksgezondheid gerechtvaardigd vond gezien dit gebrek aan bewijs;

heeft het CHMP geadviseerd geen handelsvergunning voor Loraxin en verwante namen (zie bijlage I) te verlenen.

De handelsvergunning voor Loraxin en verwante namen zal in de rapporterende lidstaat, waar het middel momenteel is goedgekeurd, moeten worden geschorst tot er voldoende gegevens worden overgelegd op basis waarvan kan worden vastgesteld dat Loraxin en de middelen waarnaar in de

literatuur wordt verwezen, ondanks de bestaande verschillen in de formuleringen als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd, in de zin dat de gegevens die voor deze middelen zijn gegenereerd als relevant voor Loraxin kunnen worden beschouwd en derhalve betrekking hebben op het door Zweden en Polen vastgestelde potentiële ernstige risico voor de volksgezondheid.

Bijlage III

***Voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de vergunning voor
het in de handel brengen***

Om de schorsing ongedaan te maken dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de nationale bevoegde instanties te voorzien van het volgende:

De vergunninghouder wordt verzocht voldoende gegevens over te leggen op basis waarvan kan worden vastgesteld dat Loraxin en de middelen waarnaar in de literatuur wordt verwezen, ondanks de bestaande verschillen in de formuleringen als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd, in de zin dat de gegevens die voor deze middelen zijn gegenereerd als relevant voor Loraxin kunnen worden beschouwd.