

Aneks I

Lista nazw, postać leku, moc produktu leczniczego, sposób podawania, wnioskodawca, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie państw członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wnioskodawca	Nazwa (Nadana)	Moc	Postać leku	Droga podawania
Czechy		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tablety	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Dania		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Estonia		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Finlandia	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Węgry		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Łotwa		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tabletes	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Litwa		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Norwegia		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Polska		Vitalbans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Republika		Vitalbans Oy	Loratadine	10 mg	tabletki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wnioskodawca	Nazwa (Nadana)	Moc	Postać leku	Droga podawania
Słowacka		Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans 10 mg			
Słowenia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tabletki	Podanie doustne
Szwecja		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tabletki	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję ds. Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Loraxin i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Loratadyna jest długodziałającym lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, niewykazującym działania uspokajającego ani istotnej aktywności antymuskarynowej. Produkt Loraxin 10 mg jest konwencjonalną tabletką o natychmiastowym uwalnianiu, zawierającą loratadynę jako substancję czynną. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla loratadyny wydano w 1987 r. w Belgii produktowi Claritine 10 mg w tabletkach.

Wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze wzajemnego uznania przedstawiony dla produktu leczniczego Loraxin 10 mg w tabletkach oparto na zasadzie ugruntowanego zastosowania medycznego, zgodnie z art. 10a dyrektywy 2001/83/WE. Wniosek dla produktu Loraxin jest oparty na publicznie dostępnych danych literaturowych, gdyż możliwe jest zastąpienie wyników badań przedklinicznych i klinicznych przez szczegółowe odniesienia do publikacji naukowych (informacje dostępne w domenie publicznej), jeśli można w ten sposób wykazać, że substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie w leczeniu od co najmniej dziesięciu lat, z udowodnioną skutecznością i akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa stosowania.

Użycie loratadyny jest powszechne w praktyce klinicznej i przedłożono pewną liczbę opublikowanych artykułów w celu potwierdzenia jej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. W przypadku większości badań klinicznych, do których odniesienia znajdują się w przedłożonych artykułach, produkt nie był ściśle zdefiniowany. Badania te obejmowały produkty loratadyny o mocy dawki od 5 mg do 40 mg. Zalecana dzienna dawka leku Loraxin wynosi 10 mg. W badaniach tych ustalano parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki, a także po 10-dniowym podawaniu loratadyny (40 mg/dzień). Badane populacje obejmowały zdrowych, dorosłych ochotników oraz dzieci i pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Część II.1.d) aneksu I do dyrektywy 2001/83/WE mówi, że „niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Musi zostać orzeczone, czy produkt badany może być uznany za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic”.

W celu wykazania przydatności danych bibliograficznych dołączanych do wniosku dla leku Loraxin podmiot odpowiedzialny przedstawił dane farmaceutyczne, farmakokinetyczne i kliniczne.

- Dane farmaceutyczne

CHMP uznał za nieprawidłowe z naukowego punktu widzenia stanowisko podmiotu odpowiedzialnego, iż na podstawie przedłożonych danych farmaceutycznych można uznać publikacje dotyczące produktu oryginalnego za przydatne także dla produktu, którego dotyczy wniosek. Loratadyna nie jest lekiem klasy I (dobrze rozpuszczalnym i dobrze przenikającym) ani III (dobrze rozpuszczalnym, ale słabo przenikającym) wg klasyfikacji BCS, w związku z czym ekstrapolacja w oparciu o dane farmaceutyczne nie jest możliwa. Jest to lek klasy II (słabo rozpuszczalny, ale dobrze przenikający) lub IV (słabo rozpuszczalny i słabo przenikający) wg klasyfikacji BCS i aby potwierdzić przydatność danych literaturowych do wykazania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leku Loraxin, potrzebne byłyby dodatkowe dane.

- Dane farmakokinetyczne

CHMP rozpatrzył sprawozdanie z badania farmakokinetycznego (nr V-808), przedłożone przez podmiot odpowiedzialny jako załącznik do wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ponieważ dodatkowe dane farmakokinetyczne, wspierające wniosek oparty na zasadzie ugruntowanego stosowania, mogą być rozpatrywane, jeśli mają one potwierdzić przydatność danych literaturowych do wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu objętego wnioskiem. Badanie to było dwuokresowym, naprzemiennym badaniem biorównoważności z udziałem jedynie 40 uczestników (łącznie 80 osobnych zdarzeń przyjęcia leku).

Wyniki wykazały, że 90% przedział ufności dla wartości AUC_t (0,727–0,967) i C_{max} (0,727–0,945) badanego produktu (Loraxin) w porównaniu z produktem Clarityn nie mieścił się w dopuszczalnym zakresie 0,8–1,25. Choć 90% przedział ufności dla wartości AUC_t (0,884–1,035) i C_{max} (0,822–0,989) metabolitu znanego jako desloratadyna mieścił się w dopuszczalnym zakresie, CHMP uznał, że dane farmakokinetyczne nie uzasadniają użycia przedłożonych danych literaturowych, gdyż ocena biorównoważności zasadniczo powinna być oparta na zmierzonych stężeniach związku macierzystego (w tym przypadku loratadyny, a nie desloratadyny). Ponadto czułość badania uznano za niewystarczającą do wykrycia niskich stężeń związku macierzystego (a także jego metabolitu – desloratadyny). Granica wykrywalności zastosowanej metody analitycznej wynosiła 0,2 ng/ml, stąd w ponad 50% próbek osocza stężenia loratadyny/desloratadyny były poniżej dolnej granicy oznaczalności i nie mogły zostać określone. W związku z tym CHMP uznał, że przedłożone sprawozdanie nr V-808 z badania farmakokinetycznego nie potwierdza przydatności przedłożonych danych literaturowych do wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Loraxin.

- Dane kliniczne

Podmiot odpowiedzialny przedłożył też dwa sprawozdania eksperckie dotyczące dodatkowych danych klinicznych, które miały wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Loraxin. Jednakże jedno z tych sprawozdań nie zawierało żadnych danych dotyczących zależności wskaźników PK/PD (lub odpowiedzi zależnej od dawki). Choć drugie sprawozdanie zawierało pewne informacje dotyczące odpowiedzi zależnej od dawki, odnosiły się one jedynie do pokrzywki. W związku z tym CHMP uznał przedstawione dane kliniczne za bardzo ograniczone i niewystarczające do wskazania znaczenia potencjalnych różnic w ekspozycji na lek w porównaniu z ekspozycją uzyskaną po podaniu produktu użytego w głównych badaniach klinicznych, opisanych w przedłożonych publikacjach, dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w odniesieniu do każdego ze wskazań.

Wniosek ogólny

W związku z powyższym CHMP uznał, że dane farmaceutyczne, farmakodynamiczne i kliniczne oraz dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny są niewystarczające do potwierdzenia przydatności danych literaturowych dla leku Loraxin.

Procedura ponownej oceny

Po zebraniu CHMP w czerwcu 2012 r. i wydaniu przez Komitet opinii oraz zaleceń podmiot odpowiedzialny Vitabalans Oy złożył w dniu 6 lipca 2012 r. wniosek o ponowne zbadanie sprawy, a w dniu 31 sierpnia 2012 r. przedłożył szczegółowe podstawy tego wniosku. Podmiot odpowiedzialny przedstawił to uzasadnienie również w formie ustnych wyjaśnień w dniu 16 października 2012 r.

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z pewnymi aspektami dotyczącymi procedury wzajemnego uznania, procedury CMDh oraz procedury arbitrażowej na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Zauważa się jednak, że CHMP jest komitetem naukowym i choć jego praca jest kształtowana przez ramy prawne, to nie może on dyskutować nad zasadnością ustalonych prawem aspektów proceduralnych oraz prawnych postępowania administracyjnego. W związku z tym rozważania proceduralne i prawne leżą poza zakresem kompetencji CHMP, a zatem ponowne działania podejmowane w ramach procedury arbitrażowej na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE skupiły się jedynie na kwestiach naukowych poruszonych w podstawach wniosku o ponowne zbadanie sprawy.

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z opinią CHMP, skupiając się w podstawach naukowych wniosku na następujących kwestiach, które wg CHMP nie zostały uzasadnione ani poparte dowodami:

☐ dlaczego stosowanie produktu zawierającego 10 mg loratadyny stanowiłoby potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;

☐ w jaki sposób stosowanie produktu zawierającego 10 mg loratadyny stanowiłoby potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Jak wspomniano wcześniej, aneks I do dyrektywy 2001/83/WE mówi, że niekliniczne i/lub kliniczne przeglądy muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych dla produktu, którego dotyczy wniosek. W związku z tym w celu powiązania leku Loraxin z podobnym produktem konieczne może być przedstawienie prawidłowych z naukowego punktu widzenia danych wykazujących np. porównywalne właściwości kinetyczne.

Dodatkowo zauważa się, iż zgodnie z dokumentem „Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health” można stwierdzić występowanie zagrożenia dla zdrowia publicznego, jeśli przedłożone dane nie udowadniają jednoznacznie skuteczności terapeutycznej leku i/lub dane kliniczne nie wskazują jednoznacznie, że wszystkie potencjalne problemy związane z bezpieczeństwem stosowania leku zostały w odpowiedni sposób i w wystarczającym stopniu rozwiązane.

W trakcie ponownego badania sprawy podmiot odpowiedzialny nie wykazał w wystarczającym stopniu, iż opublikowane dane literaturowe dla loratadyny mogą mieć bezpośrednie zastosowanie dla leku Loraxin. Jak wspomniano wcześniej, w celu powiązania leku Loraxin z opublikowanymi danymi literaturowymi przedłożono wyniki badania farmakokinetycznego, a uzyskane w nim wartości AUC_t i C_{max} dla leku Loraxin w porównaniu z tymi dla leku Claritin nie mieściły się w dopuszczalnym zakresie 0,8–1,25 dla związku macierzystego — loratadyny.

Ponowne zbadanie tych danych, uwzględniające także dwa sprawozdania eksperckie przedłożone przez podmiot odpowiedzialny, potwierdziło, że wyniki badania farmakokinetycznego dla loratadyny nie są wiarygodne. W kilku próbkach osocza stężenie loratadyny było niższe od dolnej granicy oznaczalności (LLOQ). Ponadto istniała duża zmienność w zakresie parametrów wchłaniania loratadyny u różnych osób badanych.

Na podstawie wyników badania farmakokinetycznego użytych do powiązania leku Loraxin z opublikowanymi danymi literaturowymi można stwierdzić, że istnieje potencjalna różnica w ekspozycji na lek po podaniu produktu Loraxin w porównaniu z produktem Claritin, a podmiot odpowiedzialny nie uzasadnił w wystarczający sposób, dlaczego różnica ta miałaby nie przełożyć się na klinicznie istotne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku.

Sprawozdania eksperckie przedłożone w trakcie procedury arbitrażowej sugerują, na podstawie wyników badania farmakokinetycznego dołączonego przez podmiot odpowiedzialny, że ekspozycja na loratadynę mogłaby być nieco niższa. Jednak brak istotnej różnicy w skuteczności spowodowanej niższą ekspozycją na lek nie został w wystarczającym stopniu wykazany w żadnym ze sprawozdań.

Podsumowując, CHMP uznał, że z powodu ograniczeń badania farmakokinetycznego nie mogło ono potwierdzić przydatności przedłożonych danych literaturowych do wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Loraxin.

Zauważono też, że podmiot odpowiedzialny nie rozwiązał w sposób wystarczający wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa stosowania w związku z potencjalnie wyższą ekspozycją na lek.

Na podstawie przedstawionych publikacji i wyników badania farmakokinetycznego użytych do powiązania leku Loraxin z opublikowanymi danymi literaturowymi uznano, że przydatność tych danych, dotyczących produktu innego niż przeznaczony do wprowadzenia do obrotu, nie została wykazana w zadowalający sposób. Ponieważ niemożliwe było ustalenie, czy potencjalnie niższa lub wyższa ekspozycja na loratadynę w porównaniu z ekspozycją uzyskaną po podaniu produktu użytego w głównych badaniach klinicznych, opisaną w przedłożonych publikacjach, stanowiłaby problem w związku ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leku, CHMP podtrzymał swoją obawę, iż stanowi to potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Podstawy decyzji odmownej

Na podstawie przedłożonych danych literaturowych oraz dokumentacji farmaceutycznej, farmakokinetycznej i klinicznej podmiot odpowiedzialny nie udowodnił przydatności tych danych do wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Loraxin.

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Finlandię na podstawie art. 29 ust.4 dyrektywy Rady 2001/83/WE. Szwecja i Polska uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- dane, do których odniósł się podmiot odpowiedzialny, zostały uznane za niewystarczające do wskazania znaczenia potencjalnych różnic w ekspozycji na lek w porównaniu z ekspozycją uzyskaną po podaniu produktu użytego w głównych badaniach klinicznych, opisanych w przedłożonych publikacjach, dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w odniesieniu do każdego ze wskazań;
- przedłożone dane nie wykazują, by lek Loraxin był podobny do produktu użytego w głównych badaniach klinicznych opisanych w przedłożonych publikacjach. W związku z brakiem dowodów Komitet uznał zasadność wątpliwości zgłoszonych przez państwa członkowskie, dotyczących potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego.

CHMP zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Loraxin i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla leku Loraxin i nazw produktów związanych będzie musiało zostać zawieszone w referencyjnym państwie członkowskim, w którym produkt ten jest obecnie dopuszczony do obrotu, do momentu przedstawienia wystarczających danych, które pozwolą na uznanie leku Loraxin i produktów opisywanych w cytowanych publikacjach, mimo istniejących różnic pomiędzy tymi produktami, za podobne w takim stopniu, aby dane otrzymane dla wspomnianych produktów mogły zostać uznane za przydatne w przypadku leku Loraxin, co oddaliłoby potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego zidentyfikowane przez Polskę i Szwecję.

Aneks III

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć właściwym organom krajowym następujące dane:

Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wystarczające dane, które pozwolą na uznanie leku Loraxin i produktów opisywanych w cytowanych publikacjach, mimo istniejących różnic pomiędzy tymi produktami, za podobne w takim stopniu, aby dane otrzymane dla wspomnianych produktów mogły zostać uznane za przydatne w przypadku leku Loraxin.