

## **Anexo I**

*Lista de nomes, forma farmacêutica, potência do medicamento, via de administração, requerente, titular da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros*

<b>Estado-Membro da UE/AEE</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome (Inventado)</b>	<b>Potência</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Checa		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablet	uso oral
Dinamarca		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso oral
Estônia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso oral
Finlândia	Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso oral
Hungria		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso oral
Látvia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablet	uso oral
Lituânia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablet	uso oral
Noruega		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso oral
Polónia		Vitabalans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablet	uso oral
República Eslovaca		Vitabalans Oy Varatokatu 8	Loratadine	10 mg	tablet	uso oral

		13500 Hämeenlinna Finland	Vitalbans 10 mg			
Eslovenia		Vitalbans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans 10 mg tablete	10 mg	tablet	uso oral
Suécia		Vitalbans Oy Varatokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitalbans	10 mg	tablet	uso oral

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos*

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Loraxin e nomes associados (ver Anexo I)***

A loratadina é um anti-histamínico de segunda geração, de longa duração de ação e não sedante, que não apresenta uma atividade antimuscarínica significativa. Loraxin 10 mg é um comprimido de libertação imediata convencional, cuja substância ativa é a loratadina. A loratadina foi autorizada pela primeira vez na Bélgica, em 1987, sob a forma de Claritine 10 mg comprimido.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento de reconhecimento mútuo para o medicamento Loraxin 10 mg comprimidos constitui um pedido com base na finalidade terapêutica já explorada (FTE) nos termos do artigo 10.º-A da Diretiva 2001/83/CE. Por conseguinte, o pedido relativo a Loraxin baseia-se em dados bibliográficos disponíveis ao público, dado que é possível substituir os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos por referências detalhadas a literatura científica publicada (informação disponível no domínio público) no caso de se demonstrar que as substâncias ativas do medicamento têm tido uma finalidade terapêutica já explorada na Comunidade desde há, pelo menos, 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável.

A utilização da loratadina é bastante vasta na prática clínica, tendo sido apresentados diversos artigos publicados que fundamentam a eficácia e a segurança. No caso da maioria dos estudos clínicos referenciados na literatura apresentada, o medicamento não se encontrava claramente definido. Estes estudos incluem medicamentos com a loratadina em diversas dosagens, de 5 mg a 40 mg. A dosagem diária pretendida de Loraxin corresponde a 10 mg. Nestes estudos, os parâmetros farmacocinéticos foram estudados após a administração de uma dose única, bem como após a administração ao longo de 10 dias (40 mg/dia) de loratadina. As populações estudadas consistiram em voluntários adultos saudáveis, bem como em crianças e doentes com insuficiência renal.

Na Parte II.1.d) do Anexo I da Diretiva 2001/83/CE, é afirmado que “as apresentações não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto relativamente ao qual foi apresentado um pedido de Autorização de Introdução no Mercado, apesar das diferenças existentes”.

Para mostrar a relevância dos dados bibliográficos utilizados em suporte do pedido para o Loraxin, o titular da AIM teve por base os dados farmacêuticos, farmacocinéticos e clínicos.

- **Dados farmacêuticos**

O CHMP não considera ser cientificamente válido o argumento do titular da AIM de que a literatura relativa ao medicamento de origem é relevante para o medicamento com base nos dados farmacêuticos apresentados. A loratadina não é uma substância BCS de classe I (solubilidade alta-permeabilidade alta) ou III (solubilidade alta-permeabilidade baixa), o que poderia ter, caso contrário, suportado uma extrapolação baseada nos dados farmacêuticos. Em vez disso, como se trata de uma substância BCS de classe II (solubilidade baixa-permeabilidade alta) ou IV (solubilidade baixa-permeabilidade baixa), seriam necessários dados adicionais relativos à substância para suportar a relevância dos dados bibliográficos para demonstrar a eficácia e segurança do Loraxin.

- **Dados farmacocinéticos**

O CHMP teve em conta o relatório de um estudo farmacocinético (Relatório V-808) apresentado pelo titular da AIM em suporte do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, dado que a inclusão de dados farmacocinéticos em suporte de um pedido com base numa finalidade terapêutica já explorada pode ser considerada, caso se pretenda mostrar a relevância da literatura utilizada para demonstrar a

segurança e eficácia no tocante ao medicamento em questão. Este estudo consistiu num estudo de bioequivalência cruzado de dois períodos com apenas 40 participantes (no total, 80 acontecimentos separados de ingestão do fármaco).

Os resultados mostram que o intervalo de confiança de 90 % da  $AUC_t$  (0,727-0,967) e da  $C_{max}$  (0,727-0,945) do medicamento experimental (Loraxin) relativamente ao medicamento Clarityn não está em conformidade com o intervalo de aceitação de 0,8-1,25. Apesar de o intervalo de confiança de 90 % da  $AUC_t$  (0,884-1,035) e da  $C_{max}$  (0,822-0,989) do metabolito desloratadina se situar dentro do intervalo de aceitação, o CHMP considerou que os dados farmacocinéticos não suportaram os dados bibliográficos apresentados na medida em que, em princípio, a avaliação da bioequivalência deve basear-se em concentrações medidas da substância ativa (neste caso, a loratadina e não a desloratadina). Mais importante ainda, a sensibilidade do ensaio foi considerada insuficiente para detetar concentrações baixas da substância ativa (e do metabolito principal, a desloratadina). O limite de deteção inferior no método analítico utilizado correspondeu a 0,2 ng/ml e, devido a isto, mais de 50 % das concentrações de loratadina/desloratadina das amostras plasmáticas situou-se abaixo do limite de quantificação inferior, não tendo sido possível proceder à sua determinação. Por conseguinte, o CHMP considerou que o relatório V-808 do estudo farmacocinético apresentado não confirmou a relevância dos dados bibliográficos apresentados para demonstrar a segurança e eficácia do Loraxin.

- Dados clínicos

Relativamente aos dados clínicos adicionais destinados a suportar a eficácia e segurança do Loraxin, o titular da AIM apresentou dois relatórios de perito. Contudo, um dos relatórios não inclui quaisquer dados relativamente às relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas (ou de resposta à dose). Apesar de o outro relatório conter algumas informações relacionadas com a resposta à dose, estas referiam-se apenas à urticária. Por conseguinte, o CHMP considerou que os dados clínicos fornecidos são muito limitados e não são suficientemente fortes para explicar as consequências, ao nível da eficácia e segurança em cada indicação, de uma potencial diferença em relação à exposição obtida após a administração do medicamento utilizado nos estudos clínicos essenciais descritos na bibliografia submetida.

#### Conclusão geral

Tendo em vista o acima referido, o CHMP considerou que os dados/documentação farmacêuticos, farmacocinéticos e clínicos referidos pelo titular da AIM não eram suficientes para estabelecer a relevância dos dados bibliográficos para o Loraxin.

#### Procedimento de reexaminação

Na sequência da adoção do parecer e recomendações do CHMP durante a reunião de junho de 2012 do CHMP, foi recebido um pedido de reexaminação da parte do titular da AIM, a Vitabalans Oy, em 6 de julho de 2012, tendo os fundamentos detalhados sido apresentados a 31 de agosto de 2012. O titular da AIM apresentou também os seus fundamentos no decorrer de uma explicação oral, que teve lugar a 16 de outubro de 2012.

O titular da AIM expressou o seu desacordo relativamente a alguns aspetos processuais do procedimento de reconhecimento mútuo, do procedimento do CMDh e do procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE.

Contudo, é de notar que o CHMP é um comité científico e, apesar de operar no âmbito de uma estrutura jurídica, não está habilitado a discutir os méritos específicos dos aspetos processuais e jurídicos dos procedimentos administrativos estipulados na legislação. Em resultado disto, as considerações processuais e jurídicas situam-se fora da alçada do CHMP e, por conseguinte, a

reexaminação do procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE centrou-se apenas nos pontos científicos abordados nos fundamentos da reexaminação.

O titular da AIM expressou o seu desacordo relativamente ao parecer do CHMP, baseando os seus fundamentos científicos nos seguintes pontos, relativamente aos quais o titular da AIM afirma não terem sido apresentadas justificações ou evidência claras, que explicassem:

- por que razão o medicamento objeto do pedido, loratadina 10 mg, pode constituir um potencial risco grave para a saúde pública
- como o medicamento objeto do pedido, loratadina 10 mg, pode constituir um potencial risco grave para a saúde pública

Tal como foi referido anteriormente, o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE determina que as apresentações não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados relativamente ao medicamento objeto do pedido. Por conseguinte, pode ser necessária uma abordagem cientificamente válida, como a demonstração da cinética comparável, para ligar o Loraxin a um medicamento análogo.

Além disso, note-se também que, de acordo com as Orientações para a definição de um potencial risco grave para a saúde pública, é possível considerar a existência de um potencial risco grave para a saúde pública relativamente a um medicamento específico caso os dados apresentados para suportar a eficácia terapêutica não forneçam uma justificação sólida para as reivindicações de eficácia e/ou caso os dados de segurança clínica não forneçam suporte adequado para a conclusão de que todos os potenciais problemas de segurança foram abordados de forma apropriada e adequada.

Durante o procedimento de reexaminação, o titular da AIM não demonstrou adequadamente que a literatura publicada relativa à loratadina pode ser diretamente aplicável ao Loraxin. Conforme previamente referido, foi fornecido um estudo farmacocinético destinado a ligar o Loraxin à literatura publicada e a  $AUC_t$  e a  $C_{max}$  do Loraxin aplicadas ao medicamento Clarityn não estiveram em conformidade com o intervalo de aceitação de 0,8 a 1,25 no caso da substância ativa, a loratadina.

Tanto a reexaminação destes dados como os dois relatórios de peritos apresentados pelo titular da AIM confirmaram que os resultados do estudo farmacocinético não são fiáveis para a loratadina. Em diversas amostras plasmáticas, a concentração da loratadina situou-se abaixo do nível de quantificação inferior (NQI). Além disso, observaram-se extensas variabilidades interparticipantes ao nível dos parâmetros de absorção da loratadina.

Com base nos resultados do estudo farmacocinético utilizados para ligar o Loraxin à literatura publicada, existe um potencial para uma diferença ao nível da exposição após a administração do Loraxin, em comparação com o medicamento Clarityn, sendo que o titular da AIM não explicou de forma adequada por que razão é improvável que esta potencial diferença ao nível da exposição resulte numa diferença clinicamente significativa a nível da eficácia ou segurança.

Com base nos resultados do estudo farmacocinético de suporte fornecido pelo titular da AIM, os relatórios de perito apresentados durante o procedimento de consulta sugerem a possibilidade de existir uma exposição ligeiramente mais baixa à loratadina. Contudo, nenhum desses dois relatórios de perito aborda adequadamente a questão das preocupações relativas à ausência de uma diferença significativa a nível da eficácia na sequência de uma exposição inferior.

Globalmente, o CHMP continuou a considerar que, devido às suas limitações, o estudo não confirmou a relevância dos dados bibliográficos apresentados para demonstrar a segurança e eficácia do Loraxin.

Constatou também que o titular da AIM não abordou adequadamente a questão das preocupações de segurança devido a exposições potencialmente mais elevadas.

Com base na literatura publicada e nos resultados do estudo farmacocinético utilizado para ligar o Loraxin à literatura publicada, a relevância dos dados da literatura apresentados que se referem a um medicamento diferente do medicamento destinado a comercialização não foi abordada de forma satisfatória. Por conseguinte, devido à impossibilidade de determinar se uma exposição potencialmente inferior ou superior à loratadina, em comparação com a exposição obtida após a administração do medicamento utilizado nos estudos clínicos essenciais descritos na literatura apresentada, constituiria uma eventual preocupação a nível de eficácia ou segurança, o CHMP manteve a sua preocupação quanto à possibilidade de isto constituir um potencial risco grave para a saúde pública.

### ***Fundamentos para a recusa***

Com base nos dados bibliográficos apresentados, analisados em conjunto com a documentação farmacêutica, farmacocinética e clínica, o titular da AIM não conseguiu estabelecer a relevância desses dados e, assim, demonstrar a segurança e eficácia do Loraxin.

Considerando que

- O Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela Finlândia nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho. A Suécia e a Polónia consideraram que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública.
- Os dados referidos pelo titular da AIM não são considerados suficientes para explicar as consequências, ao nível da eficácia e segurança em cada indicação, de uma potencial diferença em relação à exposição obtida após a administração do medicamento utilizado nos estudos clínicos essenciais descritos na bibliografia submetida.
- Os dados fornecidos não mostram que o Loraxin é análogo ao medicamento utilizado nos estudos clínicos essenciais descritos na bibliografia apresentada. Tendo em conta a ausência de evidências, o Comité encontrou mérito nas preocupações levantadas pelos Estados-Membros relativamente ao potencial risco grave para a saúde pública.

o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Loraxin e nomes associados (ver Anexo I).

A Autorização de Introdução no Mercado para Loraxin e nomes associados terá de ser suspensa no Estado-Membro de referência, onde o medicamento se encontra atualmente autorizado, até ao momento em que sejam apresentados dados adequados que permitam concluir que, apesar das diferenças de formulação existentes, o Loraxin e os medicamentos incluídos nas referências da literatura são considerados análogos, de modo a que os dados gerados com esses medicamentos possam ser considerados relevantes para o Loraxin, podendo, por conseguinte, abordar o potencial risco grave para a saúde pública identificado pela Suécia e pela Polónia.

## **Anexo III**

***Condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado***

Para a suspensão ser levantada, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá fornecer às Autoridades Nacionais Competentes o seguinte:

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar dados adequados que permitam concluir que, apesar das diferenças de formulação existentes, o Loraxin e os medicamentos incluídos nas referências da literatura são considerados análogos, de modo a que os dados gerados com esses medicamentos possam ser considerados relevantes para o Loraxin.