

Anexa I

Lista cu denumirea comercială, forma farmaceutică, concentrația medicamentului, modul de administrare, solicitantul, deținătorul autorizației de punete pe piață din statele membre

Statele Membre UE/AEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitantul	Denumire comercială	Concentrația	Forma farmaceutică	Mod de administrare
Republica Cehă		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tableta	Orală
Danemarca		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Orală
Estonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Orală
Finlanda	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Orală
Ungaria		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Orală
Letonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tableta	Orală
Lituania		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	Orală
Norvegia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Orală
Polonia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Orală
Republica		Vitabalans Oy	Loratadine	10 mg	tableta	Orală

Slovacă		Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finalnd	Vitabalans 10 mg			
Slovenia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finalnd	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tableta	Orală
Suedia		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finalnd	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	Orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Loraxin și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Loratadina este un antihistaminic cu acțiune de lungă durată, non-sedativ, din a doua generație, care nu prezintă activitate antimuscarinică semnificativă. Loraxin 10 mg este un comprimat convențional cu eliberare imediată, având loratadina drept substanță activă. Loratadina a fost autorizată inițial din 1987, în Belgia, sub denumirea de Claritine comprimate de 10 mg.

Cererea pentru recunoașterea mutuală a autorizației de punere pe piață prezentată pentru medicamentul Loraxin comprimate de 10 mg este o cerere pentru utilizarea consacrată în temeiul articolului 10 litera (a) din Directiva 2001/83/CE. Prin urmare, cererea pentru Loraxin se bazează pe date bibliografice publice, deoarece este posibilă înlocuirea rezultatelor studiilor preclinice și clinice cu trimiteri detaliate la literatura științifică publicată (informații disponibile din domeniul public) dacă se poate demonstra că substanțele active din medicament au avut o utilizare consacrată în scopuri medicale în interiorul Comunității timp de cel puțin zece ani, având o eficacitate recunoscută și un nivel de siguranță acceptabil.

Loratadina se utilizează pe scară largă în practica clinică și, în susținerea eficacității și a siguranței, au fost prezentate o serie de lucrări publicate. În majoritatea studiilor clinice indicate în literatura de specialitate prezentată produsul nu a fost clar definit. Aceste studii includ produse care conțin loratadină în diferite concentrații cuprinse între 5 mg și 40 mg. Doza zilnică de Loraxin avută în vedere este de 10 mg. În aceste studii au fost examinați parametrii farmacocinetici după o doză unică, precum și după administrarea de loratadină (40 mg/zi) timp de 10 zile. Populația studiată a constat din voluntari adulți sănătoși, precum și din copii și pacienți cu insuficiență renală.

Partea 2 punctul 1 litera (d) din anexa I la Directiva 2001/83/CE prevede că „raportul expertului trebuie să explice relevanța datelor prezentate cu privire la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat poate fi considerat ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente”.

Pentru a se demonstra relevanța datelor bibliografice utilizate în susținerea cererii pentru Loraxin, deținătorul autorizației de punere pe piață a făcut trimitere la date farmaceutice, farmacocinetice și clinice.

- Date farmaceutice

Pe baza datelor farmaceutice prezentate, argumentul deținătorului autorizației de punere pe piață privind faptul că literatura de specialitate referitoare la produsul original este relevantă pentru produsul acestuia nu a fost considerat de CHMP ca fiind valid din punct de vedere științific. Loratadina nu este o substanță din clasa I SCB (solubilitate ridicată - permeabilitate ridicată) sau clasa III SCB (solubilitate ridicată - permeabilitate redusă), care altfel ar fi susținut o extrapolare bazată pe datele farmaceutice. În schimb, deoarece aceasta este o substanță din clasa II SCB (solubilitate redusă - permeabilitate ridicată) sau din clasa IV SCB (solubilitate redusă - permeabilitate redusă), ar fi necesare date suplimentare pentru a susține relevanța datelor bibliografice în scopul demonstrării eficacității și a siguranței pentru Loraxin.

- Date farmacocinetice

CHMP a analizat raportul studiului farmacocinetic (Raportul V-808) prezentat de deținătorul autorizației de punere pe piață în susținerea cererii de autorizație de punere pe piață, deoarece includerea datelor

farmacocinetice în susținerea unei cereri pentru utilizarea consacrată poate fi avută în vedere, dacă se urmărește să se arate relevanța literaturii de specialitate utilizate pentru demonstrarea siguranței și eficacității cu privire la produsul în cauză. Acest studiu a fost un studiu de bioechivalență, de tip încrucișat, derulat pe parcursul a două perioade, cu numai 40 de subiecți (cu un total de 80 de cazuri separate de administrare a medicamentului).

Rezultatele arată faptul că intervalul de încredere de 90% pentru ASC_t (0,727-0,967) și C_{max} (0,727-0,945) al produsului testat (Loraxin) față de produsul Clarityn nu au fost în concordanță cu intervalul acceptat de 0,8-1,25. Deși intervalul de încredere de 90% pentru ASC_t (0,884-1,035) și C_{max} (0,822-0,989) ale metabolitului desloratadină se situau în intervalul acceptat, CHMP a considerat că datele farmacocinetice nu susțineau datele bibliografice prezentate, deoarece evaluarea bioechivalenței trebuie să se bazeze, în principiu, pe concentrațiile măsurate ale substanței active de bază (în acest caz loratadină, și nu desloratadină). Și mai important, sensibilitatea testului a fost considerată insuficientă pentru detectarea concentrațiilor scăzute ale substanței active de bază (și ale metabolitului principal, desloratadina). Limita inferioară de detecție din metoda analitică utilizată a fost de 0,2 ng/ml și, datorită acestui fapt, peste 50% din concentrațiile loratadinei/desloratadinei din eşantioanele de plasmă s-au situat sub limita inferioară de cuantificare și nu au putut fi determinate. Prin urmare, CHMP a considerat că raportul V-808 al studiului farmacocinetic prezentat nu a confirmat relevanța datelor bibliografice prezentate pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Loraxin.

- Date clinice

Referitor la datele clinice suplimentare în susținerea eficacității și siguranței pentru Loraxin, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat două rapoarte ale experților. Totuși, unul dintre rapoarte nu conține nicio informație referitoare la relația farmacocinetică/farmacodinamică (sau relația doză-răspuns). Deși celălalt raport conținea unele informații privind relația doză-răspuns, acestea se refereau numai la urticarie. Prin urmare, CHMP a considerat că datele clinice furnizate sunt foarte limitate și nu sunt suficient de solide pentru a trata ce ar putea însemna pentru eficacitatea și siguranța aferente fiecărei indicații o potențială diferență în expunere, comparativ cu expunerea obținută în urma administrării produsului utilizat în studiile clinice pivot descrise în bibliografia prezentată.

Concluzie generală

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a considerat că datele/documentația farmaceutică, farmacocinetică și clinică la care a făcut trimitere deținătorul autorizației de punere pe piață nu au fost analizate într-o măsură suficientă pentru a stabili relevanța datelor bibliografice pentru Loraxin.

Procedura de reexaminare

Ca urmare a adoptării avizului și recomandărilor CHMP în cursul reuniunii din iunie 2012, la 6 iulie 2012 s-a primit o cerere de reexaminare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață, Vitabalans Oy, iar la 31 august 2012 au fost prezentate motivele detaliate. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață și-a prezentat motivele, la 16 octombrie 2012, în cursul unei explicații orale.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și-a exprimat dezacordul cu privire la unele aspecte procedurale ale procedurii de recunoaștere mutuală, ale procedurii CMDh și ale procedurii de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.

Totuși, s-a reținut faptul că CHMP este un comitet științific și că, atâta timp cât acesta funcționează în cadrul legal, nu poate discuta calitatea specifică a aspectelor procedurale și juridice ale procedurilor administrative prevăzute în legislație. Drept rezultat, considerațiile de natură procedurală și juridică nu intră în competențele CHMP și, prin urmare, reexaminarea procedurii de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE s-a concentrat doar asupra punctelor cu caracter științific care au fost abordate în motivele pentru reexaminare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și-a exprimat dezacordul față de avizul CHMP, concentrându-și motivele științifice asupra următoarelor puncte, cu privire la care deținătorul autorizației de punere pe piață argumentează că nu au fost prezentate justificări sau dovezi clare care să explice:

☐ de ce produsul care conține loratadină 10 mg, pentru care s-a depus cererea, ar provoca un risc major potențial pentru sănătatea publică.

☐ în ce mod produsul care conține loratadină 10 mg, pentru care s-a depus cererea, ar provoca un risc major potențial pentru sănătatea publică.

Așa cum s-a menționat anterior, anexa I la Directiva 2001/83/CE prevede că rapoartele nonclinice și/sau clinice trebuie să explice relevanța datelor prezentate în legătură cu produsul pentru care s-a depus cererea. Prin urmare, poate fi necesară o abordare științifică acceptată, cum ar fi demonstrarea cineticilor comparabile, pentru a face legătura între Loraxin și un produs similar.

În plus, s-a reținut, de asemenea, că în conformitate cu Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health (Ghidul privind definirea unui risc major potențial pentru sănătatea publică), se poate considera că există un risc major potențial pentru sănătatea publică asociat unui anumit medicament în cazul în care datele prezentate în susținerea eficacității terapeutice nu furnizează o justificare solidă pentru aserțiunile privind eficacitatea și/sau dacă datele privind siguranța clinică nu furnizează o susținere adecvată pentru a se concluziona că toate potențialele probleme de siguranță au fost rezolvate într-un mod corespunzător și suficient.

În cursul procedurii de reexaminare, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a demonstrat în mod corespunzător că literatura de specialitate publicată privind loratadina este direct aplicabilă medicamentului Loraxin. Așa cum s-a discutat anterior, a fost furnizat un studiu farmacocinetic pentru a face legătura între Loraxin și literatura de specialitate publicată, iar ASC_t și C_{max} pentru Loraxin în comparație cu ale produsului Clarityn nu au fost în concordanță cu intervalul acceptat de 0,8-1,25 pentru substanța activă de bază, loratadina.

Reexaminarea acestor date, precum și luarea în considerare a celor două rapoarte ale experților prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață au confirmat faptul că rezultatele studiului farmacocinetic nu sunt fiabile pentru loratadină. Într-o serie de eșantioane de plasmă, concentrațiile loratadinei s-au situat sub cel mai scăzut nivel decelabil. În plus, au existat variabilități interindividuale mari în parametrii de absorbție ai loratadinei.

Pe baza rezultatelor studiului farmacocinetic utilizat pentru a face legătura între Loraxin și literatura de specialitate publicată, există un potențial de apariție a diferenței în expunere după administrarea Loraxin, comparativ cu produsul Clarityn, iar deținătorul autorizației de punere pe piață nu a justificat în mod corespunzător de ce este puțin probabil ca această potențială diferență în expunere să determine o diferență clinică semnificativă în privința eficacității sau siguranței.

Rapoartele experților prezentate în cursul procedurii de sesizare sugerează, pe baza rezultatelor studiului farmacocinetic de susținere furnizat de deținătorul autorizației de punere pe piață, că ar putea exista o expunere ceva mai redusă la loratadină. Totuși, în niciunul dintre rapoartele experților nu sunt tratate în mod corespunzător motivele de îngrijorare privind lipsa unei diferențe semnificative de eficacitate în urma unei expuneri mai reduse.

Pe ansamblu, CHMP a considerat în continuare că, datorită limitărilor, studiul nu putea să confirme relevanța datelor bibliografice prezentate pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Loraxin.

De asemenea, s-a reținut faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață nu a tratat în mod corespunzător motivele de îngrijorare privind siguranța în urma unor potențiale expuneri mai ridicate.

Pe baza literaturii de specialitate publicate și a rezultatelor studiului farmacocinetic, folosite pentru a face legătura între Loraxin și literatura de specialitate publicată, s-a constatat că relevanța datelor din literatura de specialitate prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut a fi comercializat, nu a fost tratată în mod corespunzător. Întrucât nu s-a putut stabili dacă o potențială expunere, mai mică sau mai mare, la loratadină, comparativ cu expunerea obținută în urma administrării produsului utilizat în studiile clinice pivot descrise în literatura de specialitate prezentată ar constitui motive de îngrijorare cu privire la eficacitate sau siguranță, CHMP și-a exprimat în continuare îngrijorarea cu privire la faptul că acesta reprezintă un risc major potențial pentru sănătatea publică.

Motive pentru refuz

Pe baza datelor bibliografice prezentate, examinate împreună cu documentația farmaceutică, farmacocinetică și clinică, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a reușit să stabilească relevanța acestor date pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru Loraxin.

Întrucât

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Finlanda, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a Consiliului. Suedia și Polonia au considerat că acordarea autorizației de punere pe piață constituie un risc major potențial pentru sănătatea publică.
- datele la care a făcut trimitere deținătorul autorizației de punere pe piață nu sunt considerate suficiente pentru a trata ce ar putea însemna pentru eficacitatea și siguranța aferente fiecărei indicații o potențială diferență în expunere, comparativ cu expunerea obținută în urma administrării produsului utilizat în studiile clinice pivot descrise în bibliografia prezentată.
- datele furnizate nu demonstrează faptul că Loraxin este similar produsului utilizat în studiile clinice pivot descrise în bibliografia prezentată. Având în vedere această lipsă de dovezi, comitetul a considerat că motivele de îngrijorare ridicate de statele membre cu privire la riscul major potențial pentru sănătatea publică sunt justificate.

CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Loraxin și denumirile asociate (vezi Anexa I).

Autorizația de punere pe piață pentru Loraxin și denumirile asociate va trebui să fie suspendată în statul membru de referință, unde produsul este autorizat în prezent, până când vor fi prezentate date corespunzătoare care să permită stabilirea faptului că, în ciuda diferențelor de formulare existente, Loraxin și produsele incluse în referințele din literatura de specialitate sunt considerate similare, astfel încât datele generate cu aceste produse să poată fi considerate relevante pentru Loraxin și, prin urmare, să fie abordat riscul major potențial pentru sănătatea publică identificat de Suedia și Polonia.

Anexa III

Condiții pentru ridicarea suspendării autorizației de punere pe piață

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, deținătorul autorizației de punere pe piață ar trebui să furnizeze autorităților naționale competente următoarele:

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte date corespunzătoare care să permită stabilirea faptului că, în ciuda diferențelor de formulare existente, Loraxin și produsele incluse în referințele din literatura de specialitate sunt considerate similare, astfel încât datele generate cu aceste produse să poată fi considerate relevante pentru Loraxin.