

Príloha I

Zoznam obsahujúci názvy lieku, liekovú formu, silu, cestu podania, žiadateľa, držiteľ rozhodnutia o registrácii v členských štátoch

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Žiadateľ	(Vymyslený) názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Česká republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tableta	perorálne podanie
Dánsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	perorálne podanie
Estónsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	perorálne podanie
Fínsko	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	perorálne podanie
Maďarsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	perorálne podanie
Lotyšsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablettes	10 mg	tableta	perorálne podanie
Litva		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	perorálne podanie
Nórsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	perorálne podanie
Poľsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	perorálne podanie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Žiadateľ	(Vymyslený) názov	Sila	Lieková forma	Cesta podania
Slovenská republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tableta	perorálne podanie
Slovinsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tableta	perorálne podanie
Švédsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	perorálne podanie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Loraxin a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Loratadín je dlhodobopôsobiace nesedačné antihistaminikum druhej generácie bez významného antimuskarínového účinku. Liek Loraxin 10 mg je konvenčná lisovaná tableta s okamžitým uvoľňovaním, ktorá obsahuje účinnú látku loratadín. Loratadín bol prvýkrát povolený v roku 1987 v Belgicku ako liek Claritine 10 mg tablety.

Predložená žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe vzájomného uznávania pre liek Loraxin 10 mg tablety je žiadosť na základe osvedčeného použitia podľa článku 10 ods. 1 písm. a) smernice 2001/83/ES. Žiadosť pre liek Loraxin je teda založená na verejne dostupných bibliografických údajoch, pretože výsledky predklinických a klinických skúšaní možno nahradiť podrobnými odkazmi na publikovanú vedeckú literatúru (informácie sú k dispozícii na verejnej doméne), ak sa dá preukázať, že účinné látky lieku sa v Spoločenstve všeobecne používajú na lekárske účely aspoň desať rokov, pričom majú známu účinnosť a prijateľnú úroveň bezpečnosti.

Používanie loratadínu v klinickej praxi je rozsiahle a bolo uverejnených množstvo článkov na podporu jeho účinnosti a bezpečnosti. Vo väčšine klinických štúdií uvádzaných v predloženej literatúre liek nebol jasne definovaný. Tieto štúdie zahŕňajú lieky s obsahom loratadínu s rôznymi silami od 5 mg až do 40 mg. Zamýšľaná denná dávka lieku Loraxin je 10 mg. V týchto štúdiách sa farmakokinetické parametre skúmali po jednej dávke, ako aj po 10 dňoch (40 mg/deň) podávania loratadínu. Študovanými skupinami boli zdraví dospelí dobrovoľníci, ako aj deti a pacienti s poškodenou funkciou obličiek.

V časti II ods. 1 písm. d) prílohy I smernice 2001/83/ES sa uvádza, že „neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek predložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.“

S cieľom preukázať platnosť bibliografických údajov použitých na podporu žiadosti pre liek Loraxin sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh odvolal na farmaceutické, farmakokinetické a klinické údaje.

- Farmaceutické údaje

Argument držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že na základe predložených farmaceutických údajov je literatúra o pôvodnom lieku platná aj pre jeho liek, výbor CHMP nepovažoval za vedecký odôvodnený. Loratadín nie je látkou triedy I (vysoká rozpustnosť a vysoká priepustnosť) ani triedy III (vysoká rozpustnosť a nízka priepustnosť) podľa systému BCS, čo by v opačnom prípade mohlo predstavovať podporu extrapolácie na základe farmaceutických údajov. Je to, naopak, látka triedy II (nízka rozpustnosť a vysoká priepustnosť) alebo IV (nízka rozpustnosť a nízka priepustnosť) podľa systému BCS, takže na podporu platnosti bibliografických údajov z hľadiska preukázania účinnosti a bezpečnosti lieku Loraxin sú potrebné ďalšie údaje.

- Farmakokinetické údaje

Výbor CHMP posúdil správu o farmakokinetickej štúdii (správa V-808), ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh, pretože použitie farmakokinetických údajov na podporu žiadosti na základe všeobecného použitia možno vziať do úvahy, ak je jeho cieľom potvrdiť platnosť literatúry použitej na preukázanie bezpečnosti a účinnosti

daného lieku. Išlo o skríženú štúdiu o bioekvivalencii rozdelenú do dvoch období s len 40 pacientmi (celkovo 80 samostatných udalostí príjmu lieku).

Výsledky preukázali, že 90 % intervaly spoľahlivosti pre parametre AUC_t (0,727 – 0,967) a C_{max} (0,727 – 0,945) testovaného lieku (Loraxin) v porovnaní s liekom Clarityn nezodpovedali intervalu prijateľnosti 0,8 – 1,25. Hoci 90 % intervaly spoľahlivosti parametrov AUC_t (0,884 – 1,035) a C_{max} (0,822 – 0,989) metabolitu desloratadínu boli v rámci intervalu prijateľnosti, výbor CHMP usúdil, že farmakokinetické údaje nepodporili predložené bibliografické údaje, pretože hodnotenie bioekvivalencie by v zásade malo byť založené na nameraných koncentráciách materskej zlúčeniny (v tomto prípade loratadínu, nie desloratadínu). Čo je ešte dôležitejšie, citlivosť testu sa považovala za nedostatočnú na detekciu nízkych koncentrácií materskej zlúčeniny (a hlavného metabolitu desloratadínu). Spodný limit detekcie v použitej analytickej metóde bol 0,2 ng/l, takže viac než 50 % hodnôt koncentrácie loratadínu a desloratadínu vo vzorke plazmy bolo pod úrovňou spodného limitu kvantifikácie, čo znemožnilo ich určenie. Výbor CHMP sa preto domnieval, že predložená správa o farmakokinetickú štúdiu V-808 nepotvrdila platnosť bibliografických údajov predložených na preukázanie bezpečnosti a účinnosti lieku Loraxin.

- **Klinické údaje**

Pokiaľ ide o doplnkové klinické údaje na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Loraxin, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil dve odborné správy. Jedna zo správ však neobsahuje žiadne údaje o vzťahu farmakokinetických a farmakodynamických vlastností (alebo o reakcii na dávku). Hoci druhá správa obsahovala určité informácie o reakcii na dávku, týkali sa len urtikárie. Výbor CHMP preto usúdil, že poskytnuté klinické údaje sú veľmi obmedzené a nie sú dostatočne významné na to, aby mohli vyriešiť otázku, čo môže potenciálny rozdiel vo vystavení v porovnaní s vystavením zisteným po podaní lieku použitého v hlavných klinických štúdiách opísaných v predloženej bibliografii znamenať pre účinnosť a bezpečnosť pri jednotlivých indikáciách.

Celkový záver

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti výbor CHMP usúdil, že farmaceutické, farmakokinetické a klinické údaje a dokumentácia, na ktoré sa odvolával držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie sú dostatočné na stanovenie platnosti bibliografických údajov pre liek Loraxin.

Postup opätovného preskúmania

V nadväznosti na prijatie stanoviska a odporúčaní výboru CHMP počas stretnutia výboru CHMP v júni 2012 bola 6. júla 2012 prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie od držiteľa povolenia na uvedenie na trh spoločnosti Vitabalans Oy a podrobné odôvodnenie bolo predložené 31. augusta 2012. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh prezentoval svoje odôvodnenie aj počas ústneho vysvetlenia 16. októbra 2012.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyjadril nesúhlas s niektorými procedurálnymi aspektmi postupu vzájomného uznávania, postupu koordinačnej skupiny CMDh a postupu pri predložení podnetu podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Konštatuje sa však, že výbor CHMP je vedecký výbor a že hoci pôsobí v právnom rámci, nemôže diskutovať o špecifickej podstate procedurálnych a právnych aspektov administratívnych postupov ustanovených v právnych predpisoch. Procedurálne a právne aspekty sú preto mimo pôsobnosti výboru CHMP, takže opätovné preskúmanie postupu pri predložení podnetu podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES sa zameralo len na vedecké otázky uvádzané v odôvodnení opätovného preskúmania.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyjadril nesúhlas so stanoviskom výboru CHMP, pričom vo svojom vedeckom odôvodnení sa sústredil na nasledujúce body, v súvislosti s ktorými neboli podľa jeho tvrdenia predložené ani vysvetlené jasné dôvody či dôkazy:

- ☐ prečo by liek s obsahom loratadínu 10 mg, ktorého sa týka žiadosť, mal spôsobovať možné vážne riziko pre verejné zdravie,
- ☐ ako by liek s obsahom loratadínu 10 mg, ktorého sa týka žiadosť, mal spôsobovať možné vážne riziko pre verejné zdravie.

Ako už bolo uvedené, v prílohe I smernice 2001/83/ES sa uvádza, že neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek predložených údajov v súvislosti s liekom, ktorého sa týka žiadosť. Preto môže byť na to, aby bolo možné dať do súvislosti liek Loraxin s podobným liekom, potrebný vedecky opodstatnený prístup, napríklad dôkaz porovnateľných kinetických vlastností.

Okrem toho sa tiež konštatuje, že podľa Usmernenia o vymedzení možného vážneho rizika pre verejné zdravie možno možné vážne riziko pre verejné zdravie vo vzťahu k určitému lieku považovať za existujúce, ak údaje predložené na podporu liečebnej účinnosti neposkytujú riadne odôvodnenie pre požiadavky účinnosti a/alebo klinické údaje o bezpečnosti neposkytujú adekvátnu podporu pre záver, že všetky možné bezpečnostné otázky sa náležite adekvátne vyriešili.

Počas postupu opätovného preskúmania držiteľ povolenia na uvedenie na trh adekvátne nepreukázal, že publikovaná literatúra o loratadíne platí priamo aj pre liek Loraxin. Ako už bolo uvedené, bola predložená farmakokinetická štúdia, ktorá dala do súvislosti liek Loraxin s publikovanou literatúrou, pričom parametre AUC_t a C_{max} lieku Loraxin v porovnaní s liekom Clarityn nezodpovedali intervalu prijateľnosti 0,8 – 1,25 pre materskú zlúčeninu loratadín.

Opätovné preskúmanie týchto údajov aj s ohľadom na dve odborné správy, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, potvrdilo, že výsledky farmakokinetickej štúdie nie sú spoľahlivé, pokiaľ ide o loratadín. Vo viacerých vzorkách plazmy bola koncentrácia loratadínu nižšia ako najnižšia úroveň kvantifikácie (LLOQ). Navyše sa zistila výrazná variabilita parametrov absorpcie loratadínu medzi pacientmi.

Na základe výsledkov farmakokinetickej štúdie, ktorá dáva do súvislosti liek Loraxin s publikovanou literatúrou, existuje potenciál rozdielu vo vystavení po podaní lieku Loraxin v porovnaní s liekom Clarityn. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh adekvátne neodôvodnil, prečo by tento potenciálny rozdiel vo vystavení nemal viesť ku klinicky významnému rozdielu v účinnosti a bezpečnosti.

Odborné správy predložené počas postupu pri predložení podnetu nasvedčujú na základe výsledkov podpornej farmakokinetickej štúdie, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, tomu, že by mohlo dochádzať k mierne nižšiemu vystaveniu loratadínu. Ani jedna z odborných správ však adekvátne nerieši otázku neexistencie výrazného rozdielu v účinnosti v dôsledku nižšieho vystavenia.

Celkovo sa výbor CHMP naďalej domnieval, že štúdia pre svoje obmedzenia nepotvrdila platnosť bibliografických údajov predložených na preukázanie bezpečnosti a účinnosti lieku Loraxin.

Takisto sa konštatuje, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh adekvátne nevyriešil možné bezpečnostné obavy v dôsledku potenciálne vyššieho vystavenia.

Na základe publikovanej literatúry a výsledkov farmakokinetickej štúdie, ktorá dáva do súvislosti liek Loraxin s publikovanou literatúrou, nebola uspokojujúcim spôsobom preukázaná platnosť predložených údajov z literatúry, ktoré sa týkajú iného lieku, než je liek určený na uvedenie na trh. Keďže nebolo možné určiť, či by potenciálne nižšie alebo vyššie vystavenie loratadínu v porovnaní s vystavením zisteným po podaní lieku použitého v hlavných klinických štúdiách opísaných v predloženej literatúre mohlo spôsobovať akékoľvek obavy z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti, výbor CHMP opätovne vyjadril obavy, že tento stav predstavuje možné vážne riziko pre verejné zdravie.

Odôvodnenie zamietnutia

Na základe predložených bibliografických údajov a farmaceutickej, farmakokinetickej a klinickej dokumentácie držiteľ povolenia na uvedenie na trh nedokázal potvrdiť platnosť týchto údajov z hľadiska preukázania bezpečnosti a účinnosti lieku Loraxin.

Kedže

- výbor zvážil oznámenie o predložení podnetu iniciovanom Fínskom podľa článku 29 ods. 4 smernice Rady 2001/83/ES. Švédsko a Poľsko usúdili, že udelenie povolenia na uvedenie na trh predstavuje možné vážne riziko pre verejné zdravie.
- údaje, na ktoré sa odvolal držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa nepovažujú za dostatočné na vyriešenie otázky, čo môže potenciálny rozdiel vo vystavení v porovnaní s vystavením zisteným po podaní lieku použitého v hlavných klinických štúdiách opísaných v predloženej bibliografii znamenať pre účinnosť a bezpečnosť pri jednotlivých indikáciách;
- z predložených údajov nevyplýva, že liek Loraxin je podobný lieku použitému v hlavných klinických štúdiách opísaných v predloženej bibliografii. Vzhľadom na túto neprítomnosť dôkazov výbor potvrdil opodstatnenosť obáv vyjadrených členskými štátmi v súvislosti s možným vážnym rizikom pre verejné zdravie;

výbor CHMP odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Loraxin a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Povolenie na uvedenie na trh pre liek Loraxin a súvisiace názvy sa bude musieť v referenčnom členskom štáte, v ktorom je liek v súčasnosti povolený, pozastaviť dovtedy, kým nebudú predložené adekvátne údaje, na základe ktorých bude možné dospieť k záveru, že napriek existujúcim rozdielom v zložení možno liek Loraxin a lieky uvedené v literárnych odkazoch považovať za podobné, a to v takej miere, že údaje získané pre tieto lieky bude možné považovať za platné pre liek Loraxin, čím by sa rozptýlili obavy v súvislosti s možným vážnym rizikom pre verejné zdravie identifikovaným Švédskom a Poľskom.

Príloha III

Podmienky zrušenia pozastavenia povolenia na uvedenie na trh

S cieľom dosiahnuť zrušenie pozastavenia musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnúť príslušným vnútroštátnym orgánom tieto údaje:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí predložiť adekvátne údaje, na základe ktorých bude možné dospieť k záveru, že napriek existujúcim rozdielom v zložení možno liek Loraxin a lieky uvedené v literárnych odkazoch považovať za podobné, a to v takej miere, že údaje získané pre tieto lieky bude možné považovať za platné pre liek Loraxin.