

Priloga I

Seznam imen, farmacevtske oblike, jakosti zdravila, načina uporabe, predlagatelja, imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	(Izmišljeno) ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Način uporabe
Češka republika		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Danski		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Estoniji		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Finski	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Madžarski		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Latviji		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Litvo		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Norveško		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Poljsko		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	(Izmišljeno) ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Način uporabe
Slovaška		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Slovenija		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tableta	peroralna uporaba
Švedska		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tableta	peroralna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in razlogi za zavrnitev, ki jih je navedla Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Loraxin in povezanih imen (glej Prilogo I)

Loratadin je dolgodelujoč, nesedativen antihistaminik druge generacije, ki nima pomembnega antimuskarinskega delovanja. Loraxin 10 mg je klasična stisnjena tableta s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje zdravilno učinkovino loratadin. Prvo dovoljenje za loratadin je bilo izdano za tablete Claritine 10 mg leta 1987 v Belgiji.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet s tabletami Loraxin 10 mg na podlagi medsebojnega priznavanja temelji na dejstvu, da je raba zdravila že dobro uveljavljena v skladu s členom 10(a) Direktive 2001/83/ES. Vloga za Loraxin torej temelji na javno dostopnih bibliografskih podatkih, saj je mogoče rezultate predkliničnih in kliničnih preskušanj nadomestiti z natančnimi sklicevanji na objavljeno znanstveno literaturo (javno dostopne informacije), če je mogoče dokazati, da so zdravilne učinkovine v zdravilu že vsaj deset let dobro uveljavljene v medicinski uporabi v Skupnosti, z znano učinkovitostjo ter sprejemljivo ravno varnosti.

Loratadin se splošno uporablja v klinični praksi in predloženih je bilo več objavljenih strokovnih člankov o njegovi učinkovitosti in varnosti. V večini kliničnih študij, ki so bile navedene v predloženi literaturi, zdravilo ni bilo jasno opredeljeno. Te študije vključujejo zdravila z loratadinom različnih jakosti, od 5 mg do 40 mg. Predviden dnevni odmerek Loraxina je 10 mg. V predloženih študijah so preučevali farmakokinetične parametre po enkratnem odmerku kot tudi po 10-dnevnem prejemanju loratadina (40 mg/dan). V študije so bile vključene populacije zdravih odraslih prostovoljcev ter otrok in bolnikov z okvaro ledvic.

V delu II(1)(d) Priloge I k Direktivi 2001/83/ES je navedeno, da je treba „v pregledih neklinične in/ali klinične dokumentacije obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilu, za katero je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dokazoval pomembnost bibliografskih podatkov, ki jih je navedel v vlogi za Loraxin, s sklicevanjem na farmacevtske, farmakokinetične in klinične podatke.

- Farmacevtski podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se sklicuje na literaturo o originalnem zdravilu in svoje navedbe podpre s predloženimi farmacevtskimi podatki, vendar ta argument po mnenju CHMP ni znanstveno veljaven. Loratadin ni snov, ki bi se po klasifikaciji BCS uvrščala v razred I (dobra topnost-dobra permeabilnost) ali III (dobra topnost-slaba permeabilnost), s čimer bi bilo sicer mogoče utemeljiti ekstrapolacijo na podlagi farmacevtskih podatkov. Ker se snov po klasifikaciji BCS uvršča v razred II (slaba topnost-dobra permeabilnost) ali IV (slaba topnost-slaba permeabilnost), so potrebni dodatni podatki, s katerimi bi bilo mogoče podpreti pomembnost bibliografskih podatkov za dokazovanje učinkovitosti in varnosti Loraxina.

- Farmakokinetični podatki

CHMP je preučil poročilo farmakokinetične študije (poročilo V-808), ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kot dokazilo priložil vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, saj je mogoče upoštevati vključitev farmakokinetičnih podatkov, ki so kot dokazilo priloženi vlogi na podlagi dobro uveljavljene rabe, če se z njimi dokazuje pomembnost uporabljene literature za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila. To je bila navzkrižna študija biološke enakovrednosti, ki

se je izvajala s samo 40 poskusnimi osebami v dveh časovnih intervalih (skupaj 80 posamičnih vnosov zdravila).

Rezultati kažejo, da 90-odstotni interval zaupanja za primerjavo AUC_t (0,727–0,967) in C_{max} (0,727–0,945) testnega zdravila (Loraxin) z zdravilom Clarityn ne ustreza razponu sprejemljivosti 0,8–1,25. Čeprav je bil 90-odstotni interval zaupanja za AUC_t (0,884–1,035) in C_{max} (0,822–0,989) metabolita dezloratadina znotraj razpona sprejemljivosti, je CHMP menil, da farmakokinetični podatki ne podpirajo predloženih bibliografskih podatkov, saj bi morale vrednotenje biološke enakovrednosti načeloma temeljiti na merjenih koncentracijah izhodne sestavine (v tem primeru loratadina in ne dezloratadina). Še pomembneje pa je, da občutljivost analize ni veljala za zadostno za zaznavanje nizkih koncentracij izhodne sestavine (in glavnega metabolita dezloratadina). Pri uporabljeni analitični metodi se je uporabljala spodnja meja zaznavanja 0,2 ng/ml, zaradi česar je bilo več kot 50 % koncentracij loratadina/dezloratadina v vzorcih plazme pod spodnjo mejo določanja in jih ni bilo mogoče opredeliti. CHMP je tako menil, da predloženo poročilo farmakokinetične študije V-808 ni potrdilo primernosti predloženih bibliografskih podatkov za dokazovanje varnosti in učinkovitosti Loraxina.

- Klinični podatki

Kar zadeva dodatne klinične podatke, s katerimi bi podprli učinkovitost in varnost Loraxina, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil dve strokovni poročili. Eno od poročil pa ne vsebuje nobenih podatkov o farmakokinetičnih/farmakodinamičnih odnosih (povezavi med odmerkom in odzivom). Drugo poročilo je sicer vsebovalo nekaj informacij o povezavi med odmerkom in odzivom, vendar so se nanašali samo na urtikarijo. CHMP je zaradi tega menil, da so predloženi klinični podatki zelo omejeni in ne kažejo dovolj zanesljivo, kako lahko morebitna razlika med izpostavljenostjo, v primerjavi z izpostavljenostjo po aplikaciji zdravila iz ključnih kliničnih študij, ki so opisane v predloženi bibliografiji, vpliva na učinkovitost in varnost pri vsaki indikaciji.

Splošni zaključek

CHMP je glede na navedeno menil, da farmacevtski, farmakokinetični in klinični podatki/dokumentacija, ki jih je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne zadoščajo za dokazovanje pomembnosti bibliografskih podatkov za Loraxin.

Postopek ponovnega pregleda

CHMP je na sestanku junija 2012 sprejel mnenje in priporočila, 6. julija 2012 pa je prejel zahtevek imetnika dovoljenja za promet z zdravilom Vitabalans Oy za ponovni pregled, podrobni razlogi so bili predloženi 31. avgusta 2012. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil svoje utemeljitve tudi med ustno razlago 16. oktobra 2012.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izrazil nestrinjanje z nekaterimi postopkovnimi vidiki postopka z medsebojnim priznavanjem, postopkom CMDh in napotitvenim postopkom v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES.

Opozoriti pa je treba, da je CHMP znanstveni odbor in da sicer deluje v zakonskih okvirih, vendar ne more obravnavati posameznih vsebinskih vprašanj glede postopkovnih in pravnih vidikov upravnih postopkov, določenih v zakonodaji. Ker CHMP torej ni pristojen za postopkovne in pravne obravnave, je bilo ponovno odločanje o napotitvenem postopku v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES usmerjeno samo na nekatere znanstvene vidike iz utemeljitve za ponovni pregled.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se ni strinjal z mnenjem CHMP v okviru znanstvenih utemeljitev glede naslednjih dejstev, za katera navaja, da niso bili predstavljeni jasni razlogi ali dokazi:

- ☐ zakaj bi aplikacija zdravila, ki vsebuje 10 mg loratadina, lahko resno ogrozila javno zdravje;
- ☐ kako bi aplikacija zdravila, ki vsebuje 10 mg loratadina, lahko resno ogrozila javno zdravje.

Kot je bilo že navedeno, je v Prilogi I k Direktivi 2001/83/ES navedeno, da je treba s pregledi neklinične in/ali klinične dokumentacije pojasniti pomembnost vseh podatkov o zdravilu, za katero je bila podana vloga. Zaradi tega je za povezavo zdravila Loraxin s podobnim zdravilom morda mogoče treba uporabiti znanstveno veljaven pristop, na primer dokaz o primerljivi kinetiki.

Poleg tega je navedeno, da se glede na Smernico o opredelitvi morebitnega resnega tveganja za javno zdravje lahko šteje, da pri določenem zdravilu obstaja morebitno resno tveganje za javno zdravje, če predloženi podatki za potrditev terapevtske učinkovitosti niso dovolj trdna podlaga za trditve o učinkovitosti in/ali podatki o klinični varnosti ne podpirajo dovolj ugotovitve, da so bila vsa morebitna vprašanja o varnosti obravnavana ustrezno in zadovoljivo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med postopkom ponovnega pregleda ni zadovoljivo dokazal, da se objavljena literatura o loratadinu lahko neposredno uporablja za Loraxin. Kot je bilo že navedeno, predložena farmakokinetična študija, ki naj bi povezala Loraxin z objavljeno literaturo, ter AUC_t in C_{max} , ki naj bi Loraxin povezala z zdravilom Clarityn, niso ustrezali razponu sprejemljivosti 0,8–1,25 za izhodno sestavino loratadin.

Ob ponovnem pregledu teh podatkov in tudi upoštevanju dveh strokovnih poročil, ki ju je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo potrjeno, da rezultati farmakokinetične študije niso zanesljivi za loratadin. V več vzorcih plazme koncentracija loratadina ni dosegla spodnje meje določanja. Poleg tega so se pri parametrih absorpcije loratadina pokazala velika nihanja med posameznimi poskusnimi osebami.

Iz rezultatov farmakokinetične študije, ki je bila uporabljena za povezavo zdravila Loraxin z objavljeno literaturo, je razvidno, da lahko nastanejo razlike v izpostavljenosti po aplikaciji zdravila Loraxin v primerjavi z zdravilom Clarityn, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa ni zadovoljivo utemeljil, zakaj ta morebitna razlika v izpostavljenosti ne bo povzročila klinično pomembne razlike v učinkovitosti ali varnosti.

Strokovna poročila, ki so bila predložena med napotitvenim postopkom, kažejo, da bi bila izpostavljenost loratadinu lahko nekoliko nižja, in sicer na podlagi rezultatov podporne farmakokinetične študije, ki jo je zagotovil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. V nobenem izmed strokovnih poročil pa odsotnost pomembne razlike glede pomislekov o učinkovitosti zaradi nižje izpostavljenosti ni zadovoljivo obravnavana.

CHMP je na splošno še vedno menil, da s študijo zaradi njenih omejitev ni bilo mogoče potrditi primernosti bibliografskih podatkov, ki so bili predloženi za dokazovanje varnosti in učinkovitosti Loraxina.

Navedeno je bilo tudi, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni ustrezno obravnaval varnostnih pomislekov zaradi morebitne višje izpostavljenosti.

Na podlagi objavljene literature in rezultatov farmakokinetične študije, ki so bili uporabljeni za povezavo zdravila Loraxin z objavljeno literaturo, pomembnost predloženih podatkov iz literature, ki se nanašajo na drugačno zdravilo od tega, ki je namenjeno za promet, ni bila zadovoljivo obravnavana. Ker ni bilo mogoče ugotoviti, ali bi lahko morebitna nižja ali višja izpostavljenost loratadinu v primerjavi z izpostavljenostjo, ki je bila dosežena po aplikaciji zdravila, uporabljenega v temeljnih kliničnih študijah, opisanih v predloženi literaturi, vzbudila pomisleke glede učinkovitosti ali varnosti, je CHMP vztrajal pri svojem pomisleku, da to lahko pomeni resno tveganje za javno zdravje.

Razlogi za zavrnitev

Na podlagi predloženih bibliografskih podatkov, ob upoštevanju farmacevtske, farmakokinetične in klinične dokumentacije, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni mogel dokazati pomembnosti teh podatkov za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zdravila Loraxin.

CHMP je upošteval naslednja dejstva:

- Odbor je preučil obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Finska, v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES. Švedska in Poljska sta menili, da lahko izdaja dovoljenja za promet z zdravilom pomeni resno tveganje za javno zdravje.
- Podatki, na katere se je skliceval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne kažejo dovolj zanesljivo, kako lahko morebitna razlika med izpostavljenostjo, v primerjavi z izpostavljenostjo po aplikaciji zdravila iz ključnih kliničnih študij, ki so opisane v predloženi bibliografiji, vpliva na učinkovitost in varnost pri vsaki indikaciji.
- Predloženi podatki ne izkazujejo, da je zdravilo Loraxin podobno zdravilu, ki je bilo uporabljeno v ključnih kliničnih študijah, opisanih v predloženi bibliografiji. Odbor je zaradi pomanjkanja dokazov ugotovil, da so pomisleki glede morebitnega resnega tveganja za javno zdravje, ki sta jih izrazili državi članici, upravičeni.

CHMP je priporočil, da se izdaja dovoljenja za promet z zdravilom Loraxin in povezanimi imeni zavrne (glej Prilogo I).

Dovoljenje za promet z zdravilom Loraxin in povezanimi imeni bo treba začasno umakniti v referenčnih državah članicah, v katerih je promet z zdravilom trenutno dovoljen, dokler ne bodo predloženi ustrezni podatki, ki bodo omogočali presojo, da se zdravilo Loraxin in zdravila, na katera se sklicuje literatura, kljub obstoječim razlikam v farmacevtski obliki štejejo za podobna, tako da je mogoče podatke, ki so bili pridobljeni s temi zdravili, šteti za pomembne za Loraxin, in s tem obravnavati morebitno resno tveganje za javno zdravje, ki je bilo ugotovljeno na Švedskem in Poljskem.

Priloga III

Pogoji za odpravo začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za odpravo umika dovoljenja nacionalnim pristojnim organom zagotoviti:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti ustrezne podatke, ki bodo omogočali presojo, da se Loraxin in zdravila, na katera se sklicuje literatura, kljub obstoječim razlikam v farmacevtski obliki štejejo za podobna, tako da je mogoče podatke, ki so bili pridobljeni s temi zdravili, šteti za pomembne za Loraxin.