

Bilaga I

Ange namn, läkemedelsform, styrka, administreringsätt, ansökande, innehavare av försäljningstillstånd i medlemsstaterna

Medlems-stat EU/EES	Innehavare av försäljningstillstånd	Ansökande	(Produkt) namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings- sätt
Tjeckien		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablett	oral användning
Danmark		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	oral användning
Estland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	oral användning
Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	oral användning
Ungern		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	oral användning
Lettland		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablett	oral användning
Litauen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablett	oral användning
Norge		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	oral användning
Polen		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	oral användning

Medlems-stat EU/EES	Innehavare av försäljningstillstånd	Ansökande	(Produkt) namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings- sätt
Slovakien		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg	10 mg	tablett	oral användning
Slovenien		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablett	oral användning
Sverige		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablett	oral användning

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Loraxin och associerade namn (se bilaga I)

Loratadin är ett andra generationens långtidsverkande, icke-sederande antihistamin utan signifikant antimuskulin aktivitet. Loraxin 10 mg är en konventionell sammanpressad tablett med omedelbar frisättning, med loratadin som aktiv substans. Loratadin har först varit godkänd som Claritine 10 mg tablett i Belgien, sedan 1987.

Ansökan om ömsesidigt erkännande för godkännande för försäljning för läkemedlet Loraxin 10 mg tabletter är en ansökan om väletablerad användning enligt artikel 10a i direktiv 2001/83/EG. Ansökan för Loraxin baseras därför på offentligt tillgängliga bibliografiska data, då det är möjligt att ersätta resultat av de prekliniska och kliniska provningarna med detaljerade hänvisningar till publicerad vetenskaplig litteratur (offentligt tillgänglig information) om det kan styrkas att användningen av de aktiva substanserna i ett läkemedel har varit väletablerad inom EU under minst tio år, med erkänd effekt och tillräckligt hög säkerhetsnivå.

Den kliniska användningen av loratadin har varit omfattande och flera publicerade dokument har lämnats in till stöd för dess effekt och säkerhet. I de flesta av de kliniska studier som den inlämnade litteraturen hänvisar till var inte produkten tydligt angiven. Dessa studier inbegriper loratadin-produkter i flera styrkor från 5 mg upp till 40 mg. Den avsedda dagliga doseringen av Loraxin är 10 mg. Farmakokinetiska parametrar har studerats i dessa studier, både efter enkeldos och efter 10 dagars (40 mg/dag) administrering av loratadin. De studerade populationerna var friska vuxna frivilliga samt barn och patienter med nedsatt njurfunktion.

Del II.1.d) i bilaga I till direktiv 2001/83/EG anger att "[i] den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller".

För att visa att de bibliografiska uppgifter som användes till stöd för ansökan för Loraxin var relevanta hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till farmaceutiska, farmakokinetiska och kliniska uppgifter.

- Farmaceutiska uppgifter

Argumentet från innehavaren av godkännande för försäljning att litteraturen om originalläkemedlet är relevant för den egna produkten på grundval av de inlämnade farmaceutiska uppgifterna anser CHMP saknar vetenskaplig halt. Loratadin är inte ett ämne av BCS-klass I (hög löslighet–hög permeabilitet) eller III (hög löslighet–låg permeabilitet), som annars kunde ha utgjort stöd för en extrapolering på grundval av de farmaceutiska uppgifterna. Då det istället är ett ämne av BCS-klass II (låg löslighet–hög permeabilitet) eller IV (låg löslighet–låg permeabilitet) behövs kompletterande uppgifter för att stödja relevansen av de bibliografiska uppgifterna för påvisandet av Loraxins effekt och säkerhet.

- Farmakokinetiska uppgifter

CHMP har beaktat rapporten om en farmakokinetisk studie (rapport V-808) som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in till stöd för ansökan om godkännande för försäljning, eftersom farmakokinetiska uppgifter som tas med till stöd för en väletablerad användning kan beaktas om dessa avser att visa relevansen av den litteratur som används för att påvisa den aktuella produktens

säkerhet och effekt. Denna studie var en cross-over bioekvivalensstudie på två perioder med endast 40 patienter (sammanlagt 80 separata händelser relaterade till läkemedelsintag).

Resultaten visar att det 90-procentiga konfidensintervallet för AUC_t (0,727–0,967) och C_{max} (0,727–0,945) av testprodukten (Loraxin) till produkten Clarityn inte överensstämde med acceptansintervallet på 0,8–1,25. Trots att det 90-procentiga konfidensintervallet för AUC_t (0,884–1,035) och C_{max} (0,822–0,989) för metaboliten desloratadin låg inom acceptansintervallet fann CHMP att de farmakokinetiska uppgifterna inte gav stöd för de inlämnade bibliografiska uppgifterna eftersom utvärderingen av bioekvivalens i princip bör baseras på uppmätta koncentrationer av modersubstansen (i detta fall loratadin och inte desloratadin). Viktigare var att analysens känslighet ansågs otillräcklig för att spåra låga koncentrationer av modersubstansen (och den främsta metaboliten desloratadin). Den lägre detektionsgränsen i den tillämpade analytiska metoden var 0,2 ng/ml, varför över 50 procent av plasmaproven av loratadin/desloratadin-koncentrationerna underskred den lägre kvantifieringsgränsen och inte kunde bestämmas. Därför ansåg CHMP att den inlämnade farmakokinetiska studierapporten V-808 inte bekräftade relevansen av de bibliografiska uppgifter som lämnats in för att påvisa Loraxins säkerhet och effekt.

- **Kliniska uppgifter**

Vad gäller kompletterande kliniska uppgifter till stöd för Loraxins effekt och säkerhet har innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in två expertrapporter. Emellertid saknar den ena av rapporterna uppgifter för farmakokinetiska/farmakodynamiska (eller dos-respons-) förhållanden. Även om den andra rapporten innehöll vissa dos-responsuppgifter så gällde dessa bara urtikaria. Därför fann CHMP att de tillhandahållna kliniska uppgifterna var mycket begränsade och inte tillräckligt starka för att klargöra vad en potentiell skillnad i exponering, jämfört med den exponering som erhöles efter administreringen av den produkt som användes i de pivotala kliniska studier som beskrivs i den inlämnade bibliografien, kan betyda för effekten och säkerheten för varje indikation.

Övergripande slutsats

Med tanke på detta fann CHMP att de farmaceutiska, farmakokinetiska och kliniska uppgifter/dokument som innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade till inte räckte för att fastställa relevansen av de bibliografiska uppgifterna för Loraxin.

Efterföljande omprövning

Efter att CHMP:s yttrande och rekommendationer antagits vid CHMP-mötet i juni 2012 mottogs en begäran om efterföljande omprövning från innehavaren av godkännande för försäljning, Vitabalans Oy, den 6 juli 2012 och de utförliga skälen lämnades in den 31 augusti 2012. Innehavaren av godkännande för försäljning lade också fram sina skäl vid en muntlig förklaring den 16 oktober 2012.

Innehavaren av godkännande för försäljning menade sig inte samtycka till vissa förfarandemässiga aspekter av förfarandet för ömsesidigt erkännande, CMDh-förfarandet och hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Det noteras dock att CHMP är en vetenskaplig kommitté och inte kan diskutera de särskilda fördelarna med förfarandemässiga och rättsliga aspekter av administrativa förfaranden som är fastställda i lagstiftningen, då kommittén verkar inom det rättsliga regelverket. Därför ligger förfarandemässiga och rättsliga överväganden utanför CHMP:s område, och den efterföljande omprövningen av hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG fokuserade därför bara på de vetenskapliga invändningar som togs upp i skälen till efterföljande omprövning.

Innehavaren av godkännande för försäljning menade sig inte samtycka till CHMP:s yttrande och inriktade sina vetenskapliga skäl på följande punkter, för vilka innehavaren av godkännande för försäljning menar att det inte har lagts fram tydliga motiveringar eller uppgifter för att förklara:

☐ Varför den aktuella produkten loratadin 10 mg skulle utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk.

☐ Hur den aktuella produkten loratadin 10 mg skulle utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk.

Som tidigare nämnts anger bilaga I till direktiv 2001/83/EG att det i den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter i samband med den sökta produkten är relevanta. Därför kan det vara nödvändigt med en vetenskapligt hållbar metod såsom påvisningen av jämförbar kinetik för att överbrygga Loraxin till en jämförbar produkt.

Det noteras även att det i riktlinjerna för definitionen av en potentiell allvarlig folkhälsorisk anges att en potentiell allvarlig folkhälsorisk för ett visst läkemedel kan anses föreligga om de uppgifter som lämnats in till stöd för den terapeutiska effekten inte utgör en hållbar grund för påståendena om effekt och/eller uppgifterna om klinisk säkerhet inte ger tillräckligt stöd för slutsatsen att alla eventuella säkerhetsaspekter har beaktats på ett korrekt sätt.

Under den efterföljande omprövningen kunde inte innehavaren av godkännande för försäljning tillräckligt påvisa att den publicerade litteraturen om loratadin är direkt tillämplig på Loraxin. Som tidigare diskuterats tillhandahölls en farmakokinetisk studie för att överbrygga Loraxin till den publicerade litteraturen, och AUC_t och C_{max} för Loraxin till produkten Clarityn överensstämde inte med acceptansintervallet på 0,8–1,25 för modersubstansen, loratadin.

Efterföljande omprövning av dessa data liksom beaktande av två expertrapporter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att resultaten av den farmakokinetiska studien inte är tillförlitliga för loratadin. I flera plasmaprov underskred koncentrationen av loratadin den lägsta kvantifieringsnivån (LLOQ). Dessutom fanns det omfattande variationer mellan patienterna inom loratadins absorptionsparametrar.

Enligt de farmakokinetiska studieresultat som användes för att överbrygga Loraxin till den publicerade litteraturen finns det en potentiell exponeringsskillnad efter administreringen av Loraxin i jämförelse med produkten Clarityn, och innehavaren av godkännande för försäljning har inte tillräckligt motiverat varför det inte är troligt att denna potentiella exponeringsskillnad ger upphov till en kliniskt signifikant skillnad i effekt eller säkerhet.

De expertrapporter som lämnades in under hänskjutningsförfarandet tyder på att det kan finnas en något lägre exponering mot loratadin, enligt resultaten av den understödjande farmakokinetiska studien som tillhandahölls av innehavaren av godkännande för försäljning. Avsaknaden av signifikanta skillnader i farhågor över effekt till följd av en lägre exponering tas dock inte upp på ett korrekt sätt i någon av expertrapporterna.

Totalt sett ansåg CHMP fortfarande att studien till följd av sina begränsningar inte kunde bekräfta relevansen av de bibliografiska uppgifter som lämnats in för att påvisa Loraxins säkerhet och effekt.

Det konstateras dessutom att innehavaren av godkännande för försäljning inte tagit upp farhågorna över säkerheten till följd av potentiellt högre exponeringar på ett korrekt sätt.

De farmakokinetiska studieresultat som användes för att överbrygga Loraxin till den publicerade litteraturen visar att relevansen av de inlämnade litteraturuppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden inte togs upp på ett tillfredsställande sätt. Då det inte kunde fastställas huruvida en potentiellt lägre eller högre exponering mot loratadin, jämfört med den exponering som erhöles efter administreringen av den produkt som användes i de pivotala kliniska studier som beskrivs i den inlämnade litteraturen, skulle innebära några farhågor över effekt eller säkerhet, bibehöll CHMP därför sina farhågor att detta innebär en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.

Skäl till avslag

Innehavaren av godkännande för försäljning har inte kunnat fastställa relevansen av de inlämnade bibliografiska uppgifterna, tillsammans med den farmaceutiska, farmakokinetiska och kliniska dokumentationen, för att påvisa säkerheten och effekten av Loraxin.

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Finland enligt artikel 29.4 i rådets direktiv 2001/83/EG. Sverige och Polen fann att beviljandet av godkännandet för försäljning utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- De data som innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade till anses inte tillräckliga för att klargöra vad en potentiell skillnad i exponering, jämfört med den exponering som erhöles efter administreringen av den produkt som användes i de pivotala kliniska studier som beskrivs i den inlämnade bibliografin, kunde betyda för effekt och säkerhet för varje indikation.
- De tillhandahållna uppgifterna visar inte att Loraxin är jämförbart med den produkt som användes i de pivotala kliniska studier som beskrivs i den inlämnade bibliografin. Mot bakgrund av denna avsaknad av uppgifter fann kommittén att medlemsstaterna hade relevanta farhågor över den potentiella allvarliga risken för folkhälsan.

Av ovanstående skäl har CHMP rekommenderat att beviljandet av godkännandet för försäljning avslås för Loraxin och associerade namn (se bilaga I).

Godkännandet för försäljning av Loraxin och associerade namn måste tillfälligt upphävas i den referensmedlemsstat där produkten för närvarande är godkänd tills tillräckliga uppgifter har lagts fram som gör det möjligt att bedöma att Loraxin och produkterna i litteraturhänvisningarna är jämförbara, trots de befintliga formuleringsskillnaderna, och så att de data som skapas med dessa produkter kan anses vara relevanta för Loraxin, och därigenom ta itu med den potentiella allvarliga risken för folkhälsan som identifierats av Sverige och Polen.

Bilaga III

Skäl för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning ska upphöra

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra måste innehavaren av godkännandet för försäljning förse de behöriga nationella myndigheterna med följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning ombeds lägga fram tillräckliga uppgifter som gör det möjligt att bedöma att Loraxin och produkterna i litteraturhänvisningarna är jämförbara trots de befintliga formuleringsskillnaderna, så att de data som skapas med dessa produkter kan anses vara relevanta för Loraxin.