

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ZPŮSOB PODÁNÍ,
ŽADATELÉ / DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Bulharsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Loratadin Sandoz	10 mg	Tableta	Perorální použití
Česká republika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Perorální použití
Dánsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tableta	Perorální použití
Estonsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Lomilan	10 mg	Tableta	Perorální použití
Finsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorální použití
Francie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tableta	Perorální použití
Itálie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tableta	Perorální použití

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Lomilan	10 mg	Tableta	Perorální použití
Lotyšsko		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tableta	Perorální použití
Maďarsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tableta	Perorální použití
Německo	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Německo		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tableta	Perorální použití
Nizozemsko	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tableta	Perorální použití
Norsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorální použití
Polsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Flonidan tab	10 mg	Tableta	Perorální použití

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tableta	Perorální použití
Rakousko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální použití
Rumunsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tableta	Perorální použití
Řecko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		TIRLOR	10 mg	Tableta	Perorální použití
Slovenská republika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Perorální použití
Slovinsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemsko	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tableta	Perorální použití
Spojené království	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Spojené království		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tableta	Perorální použití
Španělsko	Sandoz Farmacêutica, S.A.		LORATADINA GENPRIL 10 MG	10 mg	Tableta	Perorální použití

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o</u> <u>registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
	Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Španělsko		COMPRIMIDOS EFG			
Švédsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakousko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorální použití

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZÁPORNÉHO STANOVISKA

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LORATADINE SANDOZ 10 A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Loratadin je antagonist histaminu na receptorech H1 (kompetitivní, reverzibilní), který působí úlevu od alergických příznaků. Loratadin je účinné antihistaminikum s dlouhodobým účinkem, které má in vitro nebo in vivo vysokou selektivitu pro periferní histaminové H1-receptory a nízkou afinitu pro H1-receptory v centrálním nervovém systému (CNS). Histamin je hlavním mediátorem alergické reakce. V klinické praxi se loratadin užívá již více než 10 let při léčbě alergických onemocnění, jakými jsou například konjunktivitida, atopická dermatitida, kopřivka, astma a anafylaxe. Požadovanými indikacemi pro přípravek Loratadine Sandoz 10 byly úleva od příznaků spojených se sezónní a celoroční alergickou rýmou a léčba příznaků chronické kopřivky. Žadatel předložil žádost o použití postupu uplatňovaného v případě opakovaného používání pro přípravek Loratadin Sandoz 10 a přípravky souvisejících názvů, 10mg tablety, na základě rozhodnutí o registraci uděleného v Nizozemsku dne 12. července 2001. Protože hlavní námítky týkající se bioekvivalence zůstaly nevyřešeny, bylo zahájeno řízení podle čl. 29 odst. 4 a záležitost byla postoupena výboru CHMP.

Vypočtené hodnoty 90% CI (interval spolehlivosti) pro AUC_{0-t} , AUC_{inf} a C_{max} pro metabolit deskarboethoxyloratadin spadaly do přijatelného rozmezí 0,80–1,25, ale bioekvivalence pro tablety s loratadinem by měla vycházet také z údajů o původní sloučenině, a protože hodnota 90% CI pro C_{max} a AUC původní sloučeniny ležela mimo standardní kritérium přijatelnosti 0,80–1,25, domnívaly se dotčené členské státy, které vznesly připomínku, že bioekvivalence mezi přípravkem Loratadine Sandoz 10 a referenčním přípravkem nemůže být uznána. Žadatel byl požádán, aby výboru CHMP poskytl údaje o původní sloučenině z předložené studie bioekvivalence nebo aby uspokojivě zdůvodnil skutečnost, že tyto údaje chybí. Žadatel se rozhodl provést novou studii bioekvivalence a předložil veškeré podrobnosti o studii bioekvivalence, která byla provedena jako unicentrická, randomizovaná, jednodávková, otevřená, laboratorně zaslepená, dvoucestně zkřížená studie, která srovnávala míru a rozsah absorpce tablet přípravku Loratadine Sandoz 10 mg s referenčním loratadinem (Clarityne firmy Schering-Plough) v podmínkách podávání přípravku nalačno (studie SZ190/08). Studie se zúčastnilo 80 subjektů, které byly náhodně přiřazeny k léčbě. Fáze léčby byly odděleny obdobím eliminace, které trvalo 21 dní, a subjektům byla podána jedna perorální dávka ve formě 1 x 10mg tablety a před jejím podáním a v pravidelných intervalech po podání této dávky byly odebrány vzorky krve. Koncentrace loratadinu a deskarboethoxyloratadinu v plazmě byly stanoveny metodou kapalinové chromatografie s MS-MS detekcí. Validační proces byl podrobně popsán a studie a analýzy byly provedeny v souladu se zásadami správné laboratorní praxe a stejně tak i v souladu s mezinárodními regulačními doporučeními a pokyny. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné abnormality a výsledky potvrdily, že nedošlo k žádným významným změnám zdravotního stavu subjektů. Byly stanoveny následující farmakokinetické parametry: AUC_{0-t} , C_{max} (primární) a reziduální plocha AUC_{∞} , t_{max} , K_e , $t_{1/2}$ (sekundární). Pokud jde o analýzu základních statistických parametrů AUC_{∞} , AUC_t a C_{max} , byla pro obě hodnoty AUC a hodnotu C_{max} po logaritmické transformaci provedena analýza rozdílů (ANOVA). Pro parametrickou analýzu byl vypočten 90% interval spolehlivosti.

Výbor CHMP konstatoval, že místo studie bylo dostatečně kontrolováno a že studie byla provedena v souladu s doporučenými postupy správné klinické praxe. Studie byla pro zhodnocení farmakokinetických parametrů považována za přijatelnou a za správně navrženou z hlediska eliminačních a vzorkovacích intervalů a z hlediska postupů při podání léku. Výbor CHMP také vzal na vědomí výrok, že bioanalýza proběhla v souladu se správnou laboratorní praxí, a byl toho názoru, že analytické metody jsou přijatelné a náležitě ověřené a že se zdají být odpovídajícími metodami pro správné stanovení koncentrace loratadinu a deskarboethoxyloratadinu v plazmě. Se vzorky bylo správně nakládáno a pro opakování analýzy byly předloženy přesvědčivé důvody. Výbor CHMP byl také toho názoru, že výběr farmakokinetických proměnných byl pro tuto studii vhodný a že farmakokinetické výpočty byly provedeny správně. Statistická analýza byla dostatečně popsána a metody statistického hodnocení použité v této studii bioekvivalence byly přijatelné.

Pokud jde o výsledky, žadatel poskytl farmakokinetické parametry pro loratadin a pro deskarboethoxyloratadin a také všechny jejich jednotlivé koncentrace v plazmě, farmakokinetické proměnné a jednotlivé grafy. Celkem bylo po podání dávky hlášeno 30 nežádoucích účinků, 6 z těchto nežádoucích účinků pravděpodobně souviselo s léčbou při studii, 11 s touto léčbou mohlo souviset, 2 s ní souvisely vzdáleně a 11 s ní nesouviselo. Většina nežádoucích účinků byla považována za mírné a nejčastěji hlášenou byla bolest hlavy (8,8 % všech subjektů). Předložená studie celkově prokázala bioekvivalenci přípravku Loratadine Sandoz 10 mg tablety s referenčním přípravkem pro parametry loratadinu AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$, ale nikoliv pro parametr C_{max} . Žadatel se domníval, že kvůli velké intraindividuální variabilitě loratadinu je odůvodnitelné použít širší interval spolehlivosti (0,75–1,33) a že rozdíly v hodnotách C_{max} nemají zásadní klinický vliv na používání tohoto přípravku u lidí. Výsledky pro parametry AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} deskarboethoxyloratadinu navíc prokázaly bioekvivalenci. Žadatel vzal v úvahu skutečnost, že ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku neexistují žádné závažné obavy, a dospěl proto k závěru, že přípravek Loratadine Sandoz 10 lze považovat za účinný a bezpečný.

Výbor CHMP vzal na vědomí všechny předložené údaje a konstatoval, že v souladu s platnými pokyny (Otázky a odpovědi týkající se pokynů k biologické dostupnosti a bioekvivalenci CHMP/EWP/40326/06) by bioekvivalence měla nejlépe vycházet z údajů pro původní látku, loratadin, jak je uvedeno i v nedávno navržených pokynech k bioekvivalenci (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Zmíněné údaje prokazují, že 90% interval spolehlivosti pro parametr C_{max} loratadinu leží mimo předem stanovené přijatelné rozmezí 80–125 % (i když byly uznány 90% intervaly spolehlivosti pro parametry AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$). Podle uvedených pokynů může být přijatelný širší interval, ale pouze tehdy, je-li to předem definováno a zdůvodněno, což platí zejména pro jakékoli obavy ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů, kteří přešli od jedné lékové formy na jinou. Nelze tudíž přijmout post hoc zdůvodnění, proč použít širší přijatelné rozmezí, jak tomu bylo v případě studie SZ190/08. Výbor CHMP dospěl k závěru, že bioekvivalence mezi přípravkem Loratadine Sandoz 10 a referenčním přípravkem nebyla dostatečně prokázána, a přijal seznam nevyřešených otázek a požádal žadatele, aby bioekvivalenci dále doložil.

Žadatel zdůraznil, že u metabolitu, který působí hlavní účinek, byla bioekvivalence prokázána. Statistické výpočty a použité vylepšené bio-analytické metody byly podrobně vysvětleny a žadatel dále vysvětlil, že farmakokinetika loratadinu zvýšila jeho intraindividuální variabilitu. Tento nárůst odůvodňuje buď dodatečné zvýšení počtu subjektů zahrnutých do studie, nebo rozšíření kritérií přijatelnosti. Přípravek Loratadine Sandoz 10 se používá k dlouhodobé léčbě alergií a na jeho klinické účinnosti se podílejí jak původní sloučenina, tak metabolit. Aby bylo pomoci léčby antagonisty H1 receptorů v požadované indikaci dosaženo úlevy od příznaků, vyžadují se dostatečné terapeutické hladiny léčivé látky po dobu delší než 24 hodin, a žadatel tedy argumentoval tím, že terapeutický účinek je nejlépe vyjádřen parametrem AUC nepřeměněného loratadinu a příslušným metabolitem, spíše než nejvyšší koncentrací samotné původní sloučeniny. Farmakovigilanční databáze firmy Sandoz navíc ukazuje, že u přípravku Loratadine Sandoz 10 neexistují žádné opominuté obavy ohledně bezpečnosti a účinnosti.

Výbor CHMP potvrdil, že dokumenty s pokyny a s otázkami a odpověďmi (které byly v době, kdy byl protokol pro tuto studii bioekvivalence dokončen, platné a dostupné na internetových stránkách agentury EMEA) uvádějí, že pro výsledky C_{max} není povoleno rozšířit retrospektivně kritéria přijatelnosti. Vzhledem k výsledkům, které byly získány z původní studie a které pro parametr C_{max} vykazují intraindividuální CV 41,2 %, proto mělo být rozšíření intervalu spolehlivosti stanoveno předem v protokolu této druhé studie (což by zdůvodnilo jakékoli obavy ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů, kteří přešli od jedné lékové formy na jinou). Nelze proto přijmout argumenty žadatele, že zvýšení intraindividuální variability parametru C_{max} o 5 % ve druhé studii (CV 46,4 %) zdůvodňuje rozšíření kritérií přijatelnosti post-hoc. Tato situace měla být předvídána a zahrnuta do protokolu studie a výbor CHMP právě toto považuje za hlavní nedostatek. V pokynech se uvádí, že „v zásadě by hodnocení bioekvivalence mělo vycházet z naměřených koncentrací původní sloučeniny. Důvodem je skutečnost, že parametr C_{max} původní sloučeniny je pro stanovení rozdílné míry absorpce mezi lékovými formami obvykle citlivější než parametr C_{max} metabolitu“. Jako náhradu lze metabolit použít pouze v případě, že žadatel poskytne přesvědčivé argumenty dokládající,

že není možné spolehlivě měřit původní sloučeninu po jednorázovém podání dávky, což ale není případ loratadinu.

Žadatel požádal o možnost ústního vysvětlení před výborem, aby mohl projednat výsledek hodnocení výboru CHMP. Předpoklad žadatele, že původní sloučenina je neúčinná, nebyl přijat, protože v úvahu by měla být brána absolutní účinnost, a nikoli poměr účinnosti ve srovnání s metabolitem. Aby bylo možné považovat původní sloučeninu za neúčinnou, bylo by potřeba, aby byl stupeň účinnosti výrazně nižší. Dostupné údaje ukazují, že původní sloučenina je měřitelná, a tudíž musí být pro hodnocení bioekvivalence měřena. Byl učiněn závěr, že jakékoli argumenty pro rozšíření přijatelného rozmezí musejí být projednány předem a že musejí být uvedeny v protokolu studie.

Bioekvivalence mezi přípravkem Loratadine Sandoz 10 a referenčním přípravkem byla prokázána pro účinný metabolit, zatímco bioekvivalence týkající se původní sloučeniny prokázána nebyla. Podle stávajících platných pokynů, musí být pro generické přípravky prokázána bioekvivalence pro původní sloučeninu. Přípravky proto nelze považovat za bioekvivalentní, a výbor CHMP tedy dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Loratadine Sandoz 10 je nepříznivý. Rozšíření intervalů spolehlivosti by navíc mělo být v navržené studii schváleno předem.

ZDŮVODNĚNÍ ZÁPORNÉHO STANOVISKA

Vzhledem k tomu, že

- retrospektivní rozšíření intervalu spolehlivosti nelze podle stávajících pokynů schválit,
- bioekvivalence mezi přípravkem Loratadine Sandoz 10 a referenčním přípravkem nebyla pro původní sloučeninu prokázána,

je proto poměr přínosů a rizik generického přípravku Loratadine Sandoz 10 považován za nepříznivý,

výbor CHMP doporučil zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci přípravku Loratadine Sandoz 10 a přípravků související názvů (viz příloha I) v dotčených členských státech a pozastavení rozhodnutí o registraci v členských státech, kde je přípravek v současné době registrován.

PŘÍLOHA III

PODMÍNKY PRO ODVOLÁNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, že držitel(é) rozhodnutí o registraci splní následující podmínky:

žadatel předloží výsledky správně naplánované studie, která v souladu se stávajícími pokyny prokáže bioekvivalenci mezi přípravkem Loratadine Sandoz 10 a referenčním přípravkem.