

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНАТА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВОТО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛИ / ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В
ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Държавачленка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (в %, за дадена маса или обем)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
България		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Loratadin Sandoz	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Чешка република		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Дания	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Естония		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Lomilan	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Финландия	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Франция		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Таблетки	Перорално приложение

<u>Държавачленка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (в %, за дадена маса или обем)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Германия		LORATADIN SANDOZ 10 mg TABLETTEN	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Гърция	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		TIRLOR	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Унгария		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Италия		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Латвия		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Словения	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Литва		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Lomilan	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Нидерландия	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Таблетки	Перорално приложение

<u>Държавачленка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (в %, за дадена маса или обем)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Норвегия	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Полша		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Flonidan tab	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Португалия	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edificio 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Румъния		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Словашка република		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Словения		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Нидерландия	Florin 10 mg tablete	10 mg	Таблетки	Перорално приложение

<u>Държавачленка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на</u> <u>разрешението за</u> <u>употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното</u> <u>вещество в дозова</u> <u>единица (в %, за дадена</u> <u>маса или обем)</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на</u> <u>въвеждане</u>
Испания	Sandoz Farmacéutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Испания		LORATADINA GENPRIL 10 mg COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Швеция	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Австрия		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Таблетки	Перорално приложение
Обединеното кралство	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Обединеното кралство		LORATADINE 10 mg TABLETS	10 mg	Таблетки	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТРИЦАТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА LORATADINE SANDOZ10 И СВЪРЗАНИТЕ ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Лоратадин представлява хистамин H1 рецепторен антагонист (конкурентен, обратим), което води до облекчаване на симптомите на алергия. Лоратадин е мощен, дълго действащ антихистаминов препарат, който притежава висока селективност за периферните H1 хистаминови рецептори и нисък афинитет към H1-рецепторите в централната нервна система *in vitro* или *in vivo*. Хистаминът е основен медиатор на алергичните реакции. В клинични условия лоратадин се прилага повече от 10 години за лечение на алергични заболявания като конюнктивит, атопичен дерматит, уртикария, астма и анафилаксия. Търсените показания за Loratadine Sandoz 10 са облекчаване на симптомите, свързани със сезонните и целогодишните алергични ринити и лечение на симптомите на хронична уртикария. Заявителят подава заявление за процедура за повторно прилагане за Loratadine Sandoz 10 и свързаните имена, таблетки от 10 mg, въз основа на разрешението за употреба, издадено в Нидерландия на 12 юли 2001 г. Тъй като остават неразрешени основни въпроси по отношение на биоеквивалентността, се открива процедура по сезиране по член 29, параграф 4 и процедурата се отнася към CHMP.

Изчислените доверителни интервали от 90 % за AUC_{0-t} , AUC_{inf} и C_{max} за метаболита дескарбоетоксилоратадин са в границите на приемливост 0,80 - 1,25, но биоеквивалентността на таблетките лоратадин трябва да се основава и на данните за основното вещество, и тъй като 90 % доверителен интервал за C_{max} и AUC за основното вещество е извън стандартните критерии за приемливост 0,80 - 1,25, засегнатите държави-членки смятат, че биоеквивалентността между Loratadine Sandoz 10 и референтния продукт не може да бъде доказана. Заявителят е помолен да предостави на CHMP данните за основното вещество от приложеното проучване на биоеквивалентността или да предостави задоволително обяснение за липсата на такива данни. Заявителят решава да проведе ново проучване на биоеквивалентността и предоставя пълните данни от едноцентрово, рандомизирано, състоящо се от еднократна доза, отворено, лабораторно двойно заслепено кръстосано проучване на биоеквивалентността, което сравнява степента и процента на абсорбция на таблетки Loratadine Sandoz 10 mg с референтния продукт лоратадин (Clarityne на Schering-Plough) на гладно (проучване SZ190/08). В проучването са включени 80 пациенти и са разпределени на случаен принцип в различните терапевтични групи. Лечебните фази се разделят от период на изчистване от 21 дни и на пациентите са приложени единични перорални дози 1 x 10 mg таблетки, като се вземат кръвни проби преди приема (0) и на определени интервали след приема на дозата. Концентрациите на лоратадин и дескарбоетоксилоратадин в плазмата се определят чрез течна хроматография с MS-MS отчитане. Потвърдителният процес е описан в подробности и проучването и анализите се извършват в съответствие с принципите на добрата лабораторна практика, както и с международните регулаторни препоръки и насоки. Не са наблюдавани клинично значими изменения и резултатите потвърждават липсата на значими промени в здравословното състояние на пациентите. Определят се следните фармакокинетични параметри: AUC_{0-t} , C_{max} (първично) и остатъчна AUC_{∞} зона, t_{max} , K_{e-} , $t_{1/2}$ (вторично). По отношение на основния статистически анализ на AUC_{∞} , AUC_t и C_{max} , стойностите и на AUC_s и на C_{max} са подложени на вариационен анализ (ANOVA), след логаритмично преобразуване. Изчислява се доверителен интервал от 90 % за параметричния анализ.

CHMP отбелязва, че мястото на проучването е задоволително проверено и че то е проведено според насоките за добра клинична практика. Проучването се смята за приемливо за оценка на фармакокинетичните параметри и правилно построено по отношение на периода на изчистване, периодите на взимане на пробите и процедурите по приемане на лекарствата. CHMP отбелязва също и становището за съответствие с добрата лабораторна практика за биоанализ и смята, че аналитичните методи са приемливи и подходящо обосновани и изглеждат достатъчни за точното определяне на концентрацията на лоратадин и дескарбоетоксилоратадин в плазма. Пробите се обработват правилно и са предоставени правдоподобни причини за повторния анализ. CHMP също така смята, че изборът на фармакокинетични променливи е правилен за това проучване, както и че

фармакокинетичните изчисления са представени правилно. Статистическият анализ е описан адекватно и статистическите методи на оценка в това проучване на биоеквивалентността са приемливи.

По отношение на резултатите, заявителят предоставя фармакокинетичните параметри за лоратадин и дескарбоетоксилоратадин, както и индивидуалните плазмени концентрации, фармакокинетичните променливи и индивидуалните графики. Докладвани са общо 30 нежелани събития след приема на лекарството, като 6 от тях вероятно са свързани с лечението в рамките на проучването, 11 възможно свързани, 2 слабо свързани и 11, които не са свързани с него. Повечето нежелани събития се приемат за леки, а най-често докладваното е главоболие (8,8 % от пациентите). В заключение, предоставеното проучване доказва биоеквивалентността на таблетките Loratadine Sandoz 10 mg с референтния продукт по отношение на AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ на лоратадин, но не и за C_{max} . Заявителят смята, че поради голямата вариабилност на лоратадин при отделните пациенти, използването на по-широк доверителен интервал (0,75 - 1,33) е оправдано и разликите в C_{max} нямат сериозен клиничен ефект при прилагането на този продукт при хора. В допълнение, резултатите от AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} за дескарбоетоксилоратадина показват биоеквивалентност. Отчитайки липсата на сериозни забележки по отношение на безопасността и ефикасността, заявителят заключава, че Loratadine Sandoz 10 може да се смята за ефикасен и безопасен.

СНМР отбелязва предоставените данни и заявява, че според настоящите насоки (Въпроси и отговори за бионаличността и биоеквивалентността СНМР/EWP/40326/06) е препоръчително биоеквивалентността да се основава на данните за основното вещество, лоратадин, както е потвърдено и в най-новите насоки за биоеквивалентността (СРМР/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Данните показват, че доверителен интервал от 90 % за C_{max} за лоратадин е извън предварително определените граници на приемливост 80 - 125 % (въпреки че доверителните интервали от 90 % за AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ са уважени). Според насоките може да се приеме по-широк интервал, но само ако е определен и потвърден предварително, вземайки предвид най-вече всякакви проблеми на безопасността и ефикасността при пациенти, лекувани и с двете лекарствени форми. Обяснението, посочено впоследствие за разширяване на доверителния интервал, както е направено за проучването SZ190/08, не може да бъде прието. СНМР заключава, че биоеквивалентността между Loratadine Sandoz 10 и референтния продукт не е достатъчно добре доказана и приема списък с неразрешени въпроси, изисквайки от заявителя да приведе допълнителни доказателства за биоеквивалентността.

Заявителят подчертава, че биоеквивалентността е доказана за метаболита, на който се дължи основният ефект. Предоставени са подробни обяснения за статистическите изчисления и използваните подобрени биоаналитични методи и в допълнение заявителят обяснява, че фармакокинетиката на лоратадин повишава вариабилността при отделните пациенти. Това повишение изисква или допълнително повишаване на броя пациенти в проучването, или разширяване на критериите за включване. Loratadine Sandoz 10 се прилага за дългосрочно лечение на алергии и както основното вещество, така и метаболитът допринасят за клиничната ефикасност. Лечението с H_1 рецепторни антагонисти за търсените показания изисква достатъчни терапевтични нива за период по-голям от 24 часа, за да предостави облекчение на симптомите и по тези причини заявителят твърди, че терапевтичният ефект най-добре се изразява чрез AUC за непроменения лоратадин и за метаболита, отколкото чрез пиковата концентрация само на основното вещество. В допълнение, базата данни за фармакологична бдителност на Sandoz показва, че няма неразгледани въпроси за безопасността и ефикасността на Loratadine Sandoz 10.

СНМР потвърждава, че насоките и документът с въпроси и отговори (които са валидни и налични на уебсайта на ЕМЕА по времето на завършване на протокола на проучването за биоеквивалентността) показват, че ретроспективно разширяване на критериите за приемливост за резултатите за C_{max} не се позволява. По тези причини, с оглед на получените резултати от оригиналното проучване, които показват коефициенти на вариация между отделните пациенти от 41,2 % за C_{max} , трябва да бъде предварително определено разширение на доверителния интервал в протокола на второто проучване

(отговаряйки на всякакви въпроси за безопасността и ефикасността на пациентите, при които са сменяни лекарствените форми). Аргументите на заявителя, че повишение с около 5 % на вариационността на C_{max} между отделните пациенти във второто проучване (коэффициент на вариация от 46,4 %) оправдава разширяване впоследствие на критериите за приемливост, не могат да бъдат приети. Тази ситуация е трябвало да се предвиди и включи в протокола на проучването и по тази причина СНМР смята, че това представлява сериозен недостатък. В насоките се заявява, че „По принцип, оценката на биоеквивалентността трябва да се основава на измерените концентрации на основното вещество. Причината за това е, че C_{max} на основното вещество обикновено е по-чувствителна за откриване на разлики в степента на абсорбция между лекарствените форми, отколкото C_{max} на метаболита“. Метаболитът може да се прилага като заместител, само ако заявителят предостави убедителни доказателства, че не е възможно сигурно да се измери основното вещество след еднократно приложение, както не е случаят с лоратадин.

Заявителят иска устно обяснение пред комитета, с цел обсъждане на изхода от оценката на СНМР. Допускането на заявителя, че основното вещество е неактивно, не е прието, тъй като трябва да се вземе предвид абсолютната активност, а не отношението на активността спрямо метаболита. За да се приеме основното вещество за неактивно, би било необходимо значително по-ниско ниво на активност. Наличните данни показват, че основното вещество е измеримо и следователно трябва да бъде измерено, за да се оцени биоеквивалентността. Заклучава се, че всякакви аргументи за разширяване на границите на приемливост трябва да бъдат обсъдени предварително и отбелязани в протокола на проучването.

Въпреки че биоеквивалентността между Loratadine Sandoz 10 и референтния продукт е доказана за активния метаболит, биоеквивалентност по отношение на основното вещество не е установена. Според приложимите настоящи насоки, за генеричните продукти биоеквивалентността трябва да бъде доказана за основното вещество. По тази причина продуктите не могат да бъдат приети за биоеквивалентни и СНМР заклучава, че съотношението полза-риск за Loratadine Sandoz 10 е отрицателно. В допълнение, разширяването на доверителните интервали трябва да бъде съгласувано предварително в дизайна на проучването.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТРИЦАТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

като има предвид, че

- ретроспективното разширяване на доверителния интервал е неприемливо според настоящите насоки,

- биоеквивалентност между Loratadine Sandoz 10 и референтния продукт не е демонстрирана за основното вещество,

поради тези причини съотношението полза - риск на генеричния продукт Loratadine Sandoz 10 се счита за отрицателно,

СНМР препоръчва отказване на издаване на разрешения за употреба в засегнатите държави-членки и временното отменяне на разрешението за употреба в държавите-членки, където продуктът е понастоящем разрешен, за Loratadine Sandoz 10 и свързаните имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**УСЛОВИЯ ЗА ОТМЯНА НА ВРЕМЕННОТО ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, трябва да гарантират, че следните условия са изпълнени от притежателя(ите) на разрешението за употреба:

Заявителят трябва да представи резултати от правилно проектирано проучване, което показва биеквивалентност между Loratadine Sandoz 10 и референтния продукт, в съответствие с настоящите насоки.