

**BILAG I**

**LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,  
INDGIVELSESVej, ANSØGERE/INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE  
I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Bulgarien		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Loratadin Sandoz	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Danmark	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Estland		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Lomilan	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Finland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Tyskland		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		TIRLOR	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Ungarn		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	LORATADINA HEXAL AG 10 mg tablet	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Letland		Sandoz B. V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Litauen		Sandoz B. V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Lomilan	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Holland	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Polen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Flonidan tab	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Rumænien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovakiet		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Slovenien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holland	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Spanien		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Østrig		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Det Forenede Kongerige		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tablet	Oral anvendelse

## **BILAG II**

### **FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR NEGATIV UDTALELSE**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LORATADIN SANDOZ 10 OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Loratadin er en antagonist af histamin på H1-receptorsteder (kompetitive, reversible), der lindrer allergiske symptomer. Loratadin er et potent, langtidsvirkende antihistaminikum, der har en høj selektivitet for perifere histamin H1-receptorer og lav affinitet for H1-receptorer i centralnervesystemet (CNS) in vitro eller in vivo. Histamin er en væsentlig mediator i den allergiske reaktion. I det kliniske miljø har loratadin været anvendt i over 10 år i behandlingen af allergiske sygdomme, som f.eks. konjunktivitis, atopisk dermatit, nældefeber, astma og anafylaksi. De indikationer, hvorom der ansøges for Loratadin Sandoz 10, var lindring af symptomer knyttet til sæsonbetinget og vedvarende allergisk rinit og behandling af symptomer på kronisk nældefeber. Ansøgeren indsendte en ansøgning om en procedure for gentagen brug af Loratadin Sandoz 10 og tilknyttede navne, 10 mg tabletter, på baggrund af den markedsføringstilladelse, som blev udstedt af Holland den 12. juli 2001. Da væsentlige indsigelser mod bioækvivalens forblev uafklarede, blev der indbragt en sag i henhold til artikel 29, stk. 4, og sagen blev henvist til CHMP.

De beregnede 90 % CI for AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> for metabolit descarboethoxyloratadin var inden for godkendelsesintervallet på 0,80-1,25, men bioækvivalensen for loratidintabletter bør også baseres på data for udgangsstoffet, og da de 90 % CI for C<sub>max</sub> og AUC i udgangsstoffet var uden for standardacceptkriteriet på 0,80-1,25, var de berørte medlemsstater, der gjorde indsigelser, af den opfattelse, at bioækvivalensen mellem Loratadin Sandoz 10 og referencelægemidlet ikke kunne fastlægges. Ansøgeren blev anmodet om at fremsende data om udgangsstoffet fra den indsendte bioækvivalensundersøgelse til CHMP eller fremsende tilfredsstillende begrundelser for manglende data. Ansøgeren besluttede sig for at udføre en ny BE-undersøgelse og indsendte alle de nærmere oplysninger fra en åben randomiseret, laboratorieblindet enkeltcenterundersøgelse af bioækvivalens med enkelt dosis og tovejs overkrydsning, der sammenlignede hastigheden og omfanget af absorptionen af Loratadin Sandoz 10 mg tabletter med referencelægemidlet loratadin (Clarityne fra Schering-Plough) i fastende tilstand (undersøgelse SZ190/08). 80 undersøgelsespersoner var tilmeldt undersøgelsen og randomiseret til en behandling. Behandlingsfaserne blev adskilt af en udvaskningsperiode på 21 dage, undersøgelsespersonerne fik en enkelt oral dosis som 1 x 10 mg tablet, og der blev taget blodprøver før dosering (0) og med regelmæssige intervaller efter dosering. Loratadin- og descarboethoxyloratadin-koncentrationerne i plasma blev fastsat ved hjælp af en væskechromatografianalyse. Valideringsprocessen blev beskrevet i enkeltheder, og undersøgelsen og analyserne blev udført i overensstemmelse med GLP-principper og internationale forskriftsmæssige anbefalinger og retningslinjer. Ingen klinisk væsentlige abnormiteter blev observeret, og resultaterne bekræftede fraværet af væsentlige forandringer i undersøgelsespersonernes helbredstilstand. Følgende farmakokinetiske parametre blev fastsat: AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub> (primær) og AUC<sub>∞</sub> residualområde, t<sub>max</sub>, K<sub>e</sub>, t<sub>1/2</sub> (sekundær). I forbindelse med den grundlæggende statistiske parameteranalyse af AUC<sub>∞</sub>, AUC<sub>t</sub> og C<sub>max</sub> blev både AUCs- og C<sub>max</sub>-værdier underlagt variansanalyse (ANOVA) efter den logaritmiske transformation. 90 %-konfidensintervallet blev beregnet for parametrisk analyse.

CHMP bemærkede, at undersøgelsesstedet var kontrolleret tilfredsstillende, og at undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med GCP-retningslinjerne. Undersøgelsen blev anset for acceptabel til vurderingen af farmakokinetiske parametre og korrekt udformet med hensyn til udvaskning, prøveudtagningsperioder og procedurer for lægemiddelindtagelse. CHMP bemærkede også udtalelsen om overensstemmelse med GLP i bioanalyse og vurderede, at de analytiske metoder var acceptable og korrekt validerede og virkede tilstrækkelige til nøjagtigt at fastsætte koncentrationen af loratadin og descarboethoxyloratadin i plasma. Prøverne blev håndteret korrekt, og sandsynlige årsager blev præsenteret til analysegentagelse. CHMP vurderede også, at valget af farmakokinetiske variabler var passende for denne undersøgelse, og at den farmakokinetiske beregning blev korrekt præsenteret. Den statistiske analyse blev beskrevet tilstrækkeligt, og metoderne for statistisk vurdering af denne bioækvivalensundersøgelse var acceptable.

Med hensyn til resultaterne fremsendte ansøgeren de farmakokinetiske parametre for loratadin og descarboethoxyloratadin og alle individuelle plasmakoncentrationer, farmakokinetiske variabler og individuelle diagrammer. Der blev indberettet i alt 30 tilfælde af bivirkninger efter dosering, hvoraf seks bivirkninger sandsynligvis var relaterede til undersøgelsesbehandlingen, 11 muligvis var relaterede, to var fjernt relaterede og 11 ikke var relaterede. Størstedelen af bivirkningerne blev anset for at være milde, og den mest almindeligt indberettede bivirkning var hovedpine (8,8 % af undersøgelsespersonerne). De indsendte resultater af undersøgelse viser således bioækvivalensen af Loratadin Sandoz 10 mg tabletter til referencelægemidlet for  $AUC_{0-t}$  og  $AUC_{0-\infty}$  af loratadin, men ikke for  $C_{max}$ -parameteret. Ansøgeren vurderede, at på grund af den store variabilitet af loratadin hos den enkelte undersøgelsesperson var brugen af et øget CI (0,75 – 1,33) berettiget, og at forskelle i  $C_{max}$  ikke har nogen større klinisk indvirkning på anvendelsen af dette lægemiddel til mennesker. Desuden viste resultaterne for  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  af descarboethoxyloratadin bioækvivalens. I betragtning af manglende alvorlige sikkerheds- eller virkningsproblemer konkluderede ansøgeren derfor, at Loratadin Sandoz 10 kan anses for at være effektivt og sikkert.

CHMP noterede sig de fremlagte data og udtalte, at ifølge de gældende retningslinjer (spørgsmål og svar vedrørende retningslinjer for biotilgængelighed og bioækvivalens CHMP/EWP/40326/06), skal bioækvivalens fortrinsvis baseres på data for moderstoffet, loratadin, som det er bekræftet i det seneste udkast til retningslinjer for bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Dataene viste, at for loratadin er 90 %-konfidensintervallet for  $C_{max}$  uden for det prædefinerede godkendelsesinterval på 80-125 % (selv om 90 %-konfidensintervallet for  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  blev respekteret). Ifølge retningslinjerne kan et større interval accepteres, men kun hvis det defineres og begrundes prospektivt og især tager hensyn til sikkerheds- eller virkningsproblemer for patienter, der skifter mellem formuleringer. En post-hoc begrundelse for et større godkendelsesinterval, som blev udført for undersøgelsen SZ190/08, kan derfor ikke accepteres. CHMP konkluderede, at bioækvivalensen mellem Loratadin Sandoz 10 og referencelægemidlet ikke var tilstrækkeligt påvist og vedtog en liste over uafklarede spørgsmål, så ansøgeren kan dokumentere bioækvivalensen yderligere.

Ansøgeren understregede, at der var påvist bioækvivalens for metabolitten, som har den største virkning. Der var blevet afgivet detaljerede forklaringer på de statistiske beregninger og de forbedrede bioanalytiske metoder, der blev anvendt, og samtidig forklarede ansøgeren, at det farmakokinetiske loratadin øgede den intraindividuelle variation heraf. Denne øgning kan begrunde enten en yderligere stigning i antallet af undersøgelsespersoner i undersøgelsen eller en udvidelse af acceptkriteriet. Loratadin Sandoz 10 anvendes til langvarig behandling af allergier, og både udgangsstof og metabolit bidrager til den kliniske virkning. Behandling med  $H_1$ -antagonister for de indikationer, hvorom der er indgivet ansøgning, kræver tilstrækkelige terapeutiske lægemiddelniveauer for en periode på mere end 24 timer for at afhjælpe symptomer, og ansøgeren mente derfor, at den terapeutiske virkning er bedst repræsenteret ved AUC af uændret loratadin og metabolit i stedet for den maksimale koncentration af udgangsstoffet alene. Samtidig viser Sandoz-lægemiddelovervågningsdatabasen, at der ikke er nogen sikkerheds- eller virkningsproblemer for Loratadin Sandoz 10.

CHMP bekræftede, at retningslinjerne og dokumentet med spørgsmål og svar (som var gyldige og tilgængelige på EMEA-webstedet på det tidspunkt, hvor protokollen for bioækvivalensundersøgelsen var færdig) viser, at en retrospektiv udvidelse af acceptkriteriet for  $C_{max}$ -resultater ikke er tilladt. I lyset af de resultater, der er opnået i den oprindelige undersøgelse, som viser et intraindividuel CV på 41,2 % for  $C_{max}$ , skulle en udvidelse af konfidensintervallet derfor have været prædefineret i undersøgelsesprotokollen i den anden undersøgelse (og begrunde sikkerheds- eller virkningsproblemer for patienter, der skiftede mellem formuleringer). Ansøgerens argumenter om, at en øgning på ca. 5 % i den intraindividuelle variation af  $C_{max}$  i den anden undersøgelse (CV på 46,4 %) retfærdiggør post-hoc-udvidelsen af acceptkriteriet, kan ikke accepteres. Denne situation burde have været forudset og medtaget i undersøgelsesprotokollen, og CHMP vurderer derfor, at dette udgør en væsentlig indsigelse. I retningslinjerne fastslås det, at "I princippet skal evaluering af bioækvivalens baseres på målte koncentrationer af udgangsstoffet. Dette skyldes, at  $C_{max}$  i udgangsstoffet som regel lettere afslører forskelle mellem formuleringer i absorptionshastigheden end



C<sub>max</sub> i en metabolit". Metabolit kan kun anvendes som surrogat, hvis ansøgeren fremlægger overbevisende argumenter, der viser, at det ikke er muligt at måle udgangsstoffet sikkert efter en enkelt indgift, hvilket ikke er tilfældet for loratadin.

Ansøgeren udbad sig en mundtlig forklaring foran udvalget for at drøfte resultatet af CHMP-vurderingen. Ansøgerens antagelse om, at udgangsstoffet er inaktivt, blev ikke accepteret, da den absolutte aktivitet skal tages i betragtning i stedet for aktivitetsforholdet sammenlignet med metabolitten. For at udgangsstoffet kunne anses for inaktivt skulle der have været et betydeligt lavere niveau af aktivitet. De foreliggende data viser, at udgangsstoffet er målbart og derfor skal måles for at vurdere bioækvivalens. Det blev konkluderet, at ethvert argument for at udvide godkendelsesintervallet skal drøftes prospektivt og afspejles i protokollen.

Mens bioækvivalensen mellem Loratadin Sandoz 10 og referencelægemidlet blev påvist for den aktive metabolit, var bioækvivalensen med hensyn til udgangsstoffet ikke påvist. Ifølge de nu gældende retningslinjer skal bioækvivalens påvises for udgangsstoffet for generiske produkter. Derfor kan lægemidlerne ikke anses for bioækvivalente, og CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Loratadin Sandoz 10 er negativt. Derudover skal udvidelsen af konfidensintervallerne drøftes prospektivt i udformningen af undersøgelsen.

## **BEGRUNDELSER FOR NEGATIV UDTALELSE**

Ud fra følgende betragtninger:

Retrospektiv udvidelse af konfidensintervallet accepteres ikke i overensstemmelse med de nuværende retningslinjer

Bioækvivalens mellem Loratadin Sandoz 10 og referencelægemidlet var ikke påvist for udgangsstoffet

Benefit/risk-forholdet for det generiske Loratadin Sandoz anses derfor for at være negativt -

anbefalede CHMP, at der gives afslag på markedsføringstilladelse i de berørte medlemsstater samt suspendering af markedsføringstilladelse i de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt på nuværende tidspunkt, for Loratadin Sandoz 10 og tilknyttede navne (se bilag I).

**BILAG III**

**BETINGELSER FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDINGEN AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Ansøgeren skal indsende resultaterne af den behørigt planlagte undersøgelse, der påviser bioækvivalensen mellem Loratadin Sandoz 10 og referencelægemidlet i overensstemmelse med de nuværende retningslinjer.