

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKEN, DER
ART DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL, DER ANTRAGSTELLER UND DER INHABER
DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Tschechische Republik		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Estland		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Lomilan	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
		Niederlande				
Deutschland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstraße 11 D-83607 Holzkirchen Deutschland		LORATADIN SANDOZ 10 mg TABLETTEN	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		TIRLOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Ungarn		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Lettland		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slowenien	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Litauen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Lomilan	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Niederlande					
Norwegen	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Polen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Flonidan tab	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Rumänien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Slowakei		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Slowenien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Niederlande	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764		LORATADINA GENPRIL 10 mg COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	E-08013 Barcelona Spanien					
Schweden	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10 A-6250 Kundl Österreich		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Vereinigtes Königreich		LORATADINE 10 mg TABLETS	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DAS NEGATIVE
GUTACHTEN**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LORATADIN SANDOZ 10 UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Loratadin ist ein kompetitiver, reversibler Histaminantagonist an H_1 -Rezeptoren und bewirkt die Linderung von Allergiesymptomen. Es ist ein stark und lang wirksames Antihistaminikum mit hoher Selektivität für periphere H_1 -Histaminrezeptoren und geringer Affinität zu den H_1 -Rezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) in vivo und in vitro. Histamin ist ein wichtiger Mediator bei allergischen Reaktionen. Im Bereich der klinischen Medizin wird Loratadin seit über zehn Jahren zur Behandlung allergischer Erkrankungen (Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Urtikaria, Asthma, anaphylaktische Reaktionen u. a.) eingesetzt. Die angestrebten Indikationen für Loratadin Sandoz 10 waren die Linderung von Beschwerden der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis sowie die symptomatische Behandlung der chronischen Urtikaria. Der Antragsteller beantragte ein Folgeverfahren für Loratadin Sandoz 10 und damit verbundene Bezeichnungen (10 mg Tabletten) auf der Grundlage der von den Niederlanden am 12. Juli 2001 erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen. Da über schwerwiegende Einwände in Bezug auf die Bioäquivalenz keine Einigung erzielt werden konnte, wurde ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 veranlasst und der CHMP mit dem Vorgang befasst.

Die berechneten 90 %-Konfidenzintervalle (KI) für AUC_{0-t} , AUC_{inf} und C_{max} des Metaboliten Descarboethoxyloratadin lagen zwar im Akzeptanzbereich von 0,80-1,25, die Bioäquivalenz (BÄ) für Loratadin-Tabletten sollte aber auch in Bezug auf die Muttersubstanz gegeben sein. Da das 90 %-KI für die C_{max} und AUC der Muttersubstanz außerhalb des üblichen Akzeptanzbereichs von 0,80-1,25 lag, war die Bioäquivalenz zwischen Loratadin Sandoz 10 und dem Referenzpräparat nach Auffassung des den Einwand erhebenden betroffenen Mitgliedstaates nicht nachgewiesen worden. Der Antragsteller wurde aufgefordert, dem CHMP die Daten zur Muttersubstanz aus der vorgelegten Bioäquivalenzstudie zugänglich zu machen oder aber eine zufriedenstellende Begründung für das Fehlen dieser Daten zu liefern. Der Antragsteller entschied daraufhin, eine erneute BÄ-Studie durchzuführen und legte dem CHMP vollumfängliche Daten aus einer monozentrischen, randomisierten, offenen (aber für das Labor verblindeten) Einzeldosis-Zweifach-Crossover-Bioäquivalenzstudie vor, in der Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Loratadin Sandoz 10 mg Tabletten und dem Loratadin-Referenzpräparat (Clarityne von Schering-Plough) unter Nüchternbedingungen verglichen wurden (Studie SZ190/08). In diese Studie wurden 80 Probanden aufgenommen und randomisiert den einzelnen Behandlungen zugeteilt. Zwischen den Behandlungsphasen wurde eine 21-tägige Washout-Phase eingehalten. Die Probanden erhielten eine orale Einzeldosis (1 x 1 Tablette à 10 mg), und vor der Gabe (0) sowie in regelmäßigen Abständen nach der Gabe wurden Blutproben entnommen. Die Plasmaspiegel von Loratadin und Descarboethoxyloratadin wurden mithilfe eines flüssigchromatographischen Verfahrens mit tandemmassenspektrometrischem Nachweis bestimmt. Der Validierungsvorgang wurde detailliert beschrieben und die Analysen wurden entsprechend den Prinzipien der GLP und den internationalen Empfehlungen und Leitlinien durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Auffälligkeiten beobachtet und die Ergebnisse bestätigten, dass sich keine signifikanten Änderungen in Bezug auf den Gesundheitszustand der Probanden ergaben. Die folgenden pharmakokinetischen Parameter wurden bestimmt: AUC_{0-t} und C_{max} (primär) sowie AUC_{∞} Restfläche, t_{max} , K_e und $t_{1/2}$ (sekundär). Für die Basisstatistik der Parameter AUC_{∞} , AUC_t und C_{max} wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) nach logarithmischer Transformation mit den AUC- und C_{max} -Werten durchgeführt. Für die parametrischen Analysen wurden die 90 %-Konfidenzintervalle berechnet.

Der CHMP stellte fest, dass das Studienzentrum ausreichend beaufsichtigt und die Studie gemäß den GCP-Leitlinien durchgeführt worden war. Die Studie wurde als akzeptabel für die Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter, das Design als angemessen in Bezug auf die Washout-Phase, Probennahmezeiten und Arzneimittelaufnahme erachtet. Der CHMP nahm weiterhin die Stellungnahme zur GLP-Compliance zur Kenntnis und vertrat die Auffassung, dass die Analysemethoden akzeptabel und angemessen validiert waren und die Plasmaspiegel von Loratadin und Descarboethoxyloratadin durch diese

Methoden offenbar richtig erfasst werden. Die Proben waren adäquat behandelt worden und für die Wiederholung von Analysen wurden plausible Gründe angegeben. Der CHMP vertrat auch die Auffassung, dass die Wahl der pharmakokinetischen Variablen und die Darstellung der pharmakokinetischen Berechnungen in dieser Studie angemessen waren. Die statistische Auswertung wurde adäquat beschrieben und die Methoden zur statistischen Bewertung der Bioäquivalenz in dieser Studie waren akzeptabel.

An Ergebnissen legte der Antragsteller die pharmakokinetischen Parameter für Loratadin und Descarboethoxyloratadin sowie die Einzelwerte für Plasmaspiegel und pharmakokinetische Variablen und die einzelnen Kurven vor. Insgesamt 30 unerwünschte Ereignisse nach Arzneimittelgabe wurden gemeldet, wovon 6 wahrscheinlichen, 11 möglichen, 2 entfernten und 11 keinen Bezug zur Studientherapie hatten. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden als leichtgradig eingestuft; am häufigsten (bei 8,8 % der Probanden) wurden Kopfschmerzen angegeben. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die vorgelegte Studie die Bioäquivalenz von Loratadin Sandoz 10 mit dem Referenzpräparat in Bezug auf die AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$, nicht aber für die C_{max} von Loratadin zeigt. Der Antragsteller vertrat die Auffassung, dass aufgrund der starken intraindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Loratadin die Anwendung eines breiteren Konfidenzintervalls (0,75-1,33) gerechtfertigt ist und dass Unterschiede in C_{max} keine wesentlichen klinischen Auswirkungen bei der Anwendung des Arzneimittels am Menschen haben, zumal die Bioäquivalenz durch die Ergebnisse für die AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} von Descarboethoxyloratadin gezeigt wird. In Anbetracht der Tatsache, dass sich keine schwerwiegenden Bedenken zur Sicherheit und Wirksamkeit ergeben hatten, kam der Antragsteller zu dem Schluss, dass Loratadin Sandoz 10 als wirksam und unbedenklich angesehen werden kann.

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis und stellte fest, dass die Bioäquivalenz gemäß der aktuellen Leitlinie (*Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline* CHMP/EWP/40326/06) bevorzugt aufgrund von Daten zur Muttersubstanz Loratadin beurteilt werden sollte, wie es auch im neuesten Leitlinienentwurf zur Bioäquivalenz (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) noch einmal bestätigt wird. Aus den Daten zu Loratadin ist ersichtlich, dass das 90 %-Konfidenzintervall für C_{max} aus dem vorgegebenen Akzeptanzbereich von 80-125 % fällt (auch wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für AUC_{0-t} und $AUC_{0-\infty}$ eingehalten wurden). Nach der Leitlinie kann ein breiteres Intervall akzeptiert werden, jedoch nur dann, wenn dies im Voraus festgelegt und begründet wurde, wobei insbesondere eventuelle Bedenken zur Sicherheit und Wirksamkeit angesprochen werden müssen, die sich für den Patienten bei einer Therapieumstellung von einer Formulierung auf die andere ergeben können. Eine nachträgliche Rechtfertigung der Erweiterung des Akzeptanzbereichs, wie in Studie SZ190/08 geschehen, ist nicht vertretbar. Der CHMP gelangte daher zu der Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen Loratadin Sandoz 10 und dem Referenzpräparat nicht hinlänglich nachgewiesen wurde, und verabschiedete eine Liste ausstehender Punkte, mit der vom Antragsteller weitere Belege zur Bioäquivalenz gefordert werden.

Der Antragsteller hob hervor, dass für den hauptsächlich für die Wirkung verantwortlichen Metaboliten die Bioäquivalenz gezeigt werden konnte. Er gab detaillierte Erklärungen zu den statistischen Kalkulationen und den von ihm verwendeten verbesserten bioanalytischen Methoden ab und erklärte ferner, dass durch die besondere Pharmakokinetik von Loratadin eine erhöhte intraindividuelle Variabilität entsteht. Durch diese erhöhte Variabilität werde entweder der Einschluss weiterer Probanden in die Studie oder aber eine Erweiterung des Akzeptanzbereichs erforderlich. Loratadin Sandoz 10 wird zur Langzeitbehandlung von Allergien angewendet, und zur klinischen Wirkung tragen sowohl die Muttersubstanz als auch der Metabolit bei. Für die Behandlung mit H_1 -Antagonisten im angestrebten Indikationsbereich sind ausreichende therapeutische Arzneimittelspiegel für einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden erforderlich, um eine Linderung der Symptome zu erreichen, und der Antragsteller argumentierte daher, dass die therapeutische Wirksamkeit besser durch die AUC der unveränderten Muttersubstanz Loratadin und des Metaboliten Descarboethoxyloratadin als durch den Spitzenspiegel der Muttersubstanz allein abgebildet werde. Darüber hinaus ergebe sich aus der Pharmakovigilanz-Datenbank bei Sandoz, dass keine unerwähnten Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken zu Loratadin Sandoz 10 bestehen.

Der CHMP bekräftigte, dass gemäß Leitlinie und "Q&A"-Dokument (die zum Zeitpunkt der Erstellung des endgültigen Protokolls für die Bioäquivalenzstudie gültig und auf der Webseite der EMEA einsehbar waren)

eine nachträgliche Erweiterung des Akzeptanzbereichs für C_{\max} nicht zulässig war. Dementsprechend hätte der Antragsteller – in Anbetracht der Ergebnisse der ursprünglichen Studie, in der der intraindividuelle Variationskoeffizient (CV) für C_{\max} bei 41,2 % lag – im Protokoll der zweiten Studie von vornherein ein breiteres Konfidenzintervall festlegen (und die sich daraus eventuell ergebenden Bedenken zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Therapieumstellung von einer auf die andere Formulierung rechtfertigen) müssen. Das vom Antragsteller vorgebrachte Argument, dass die Zunahme der intraindividuellen C_{\max} -Variabilität um 5 % in der zweiten Studie (CV 46,4 %) eine nachträgliche Erweiterung des Akzeptanzbereichs rechtfertigt, ist nicht akzeptabel. Diese Situation hätte vorhergesehen und im Studienprotokoll berücksichtigt werden müssen, und dass dies nicht geschehen ist, stellt nach Auffassung des CHMP einen schwerwiegenden Einwand dar. Nach Aussage der Leitlinie sollte „die Bewertung der Bioäquivalenz prinzipiell auf den gemessenen Konzentrationen der Muttersubstanz basieren, da die C_{\max} der Ausgangssubstanz in der Regel ein sensitiverer Parameter für Unterschiede zwischen den Resorptionsraten verschiedener Formulierungen ist als die C_{\max} eines Metaboliten“. Der Metabolit kann nur dann als Ersatz herangezogen werden, wenn der Antragsteller überzeugende Argumente dafür liefert, dass es nicht möglich ist, die Konzentration der Muttersubstanz nach Einmalgabe zuverlässig zu messen. Das aber ist für Loratadin nicht der Fall.

Der Antragsteller forderte die Gelegenheit zu einer mündlichen Erklärung vor dem Ausschuss, um das Ergebnis der Bewertung durch den CHMP zu diskutieren. Die Annahme des Antragstellers, dass die Muttersubstanz pharmakologisch inaktiv ist, wurde nicht gelten gelassen, da die absolute Wirkung und nicht die Wirkung im Verhältnis zu der des Metaboliten zu berücksichtigen ist. Die Annahme, dass die Muttersubstanz inaktiv ist, wäre nur bei noch wesentlich geringerer Wirkung gerechtfertigt. Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass die Muttersubstanz messbar ist, somit muss sie zur Bewertung der Bioäquivalenz auch gemessen werden. Es wurde abschließend festgestellt, dass jegliche Argumente für eine Erweiterung des Akzeptanzbereichs prospektiv diskutiert und im Studienprotokoll enthalten sein müssen.

Während die Bioäquivalenz zwischen Loratadin Sandoz 10 und dem Referenzpräparat in Bezug auf den aktiven Metaboliten gezeigt werden konnte, steht der Nachweis der Bioäquivalenz in Bezug auf die Muttersubstanz noch aus. Gemäß der aktuell gültigen Leitlinie muss für Generika die Bioäquivalenz der Muttersubstanz nachgewiesen werden. Daher können die Präparate nicht als bioäquivalent angesehen werden und die Nutzen-Risiko-Bewertung für Loratadin Sandoz 10 fällt nach Auffassung des CHMP negativ aus. Zudem muss die Erweiterung der Konfidenzintervalle prospektiv im Studiendesign festgelegt werden.

BEGRÜNDUNG FÜR DAS NEGATIVE GUTACHTEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Eine nachträgliche Erweiterung des Konfidenzintervalls ist nach den aktuellen Leitlinien nicht gestattet.
- Für die Muttersubstanz wurde die Bioäquivalenz zwischen Loratadin Sandoz 10 und dem Referenzpräparat nicht nachgewiesen.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Generikums Loratadin Sandoz 10 wird daher als negativ angesehen –

empfahl der CHMP die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den betroffenen Mitgliedstaaten und die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel derzeit zugelassen ist, für Loratadin Sandoz 10 und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I).

ANHANG III

BEDINGUNGEN FÜR DIE AUFHEBUNG DER AUSSETZUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden sollen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, dafür Sorge tragen, dass die folgenden Bedingungen vom Inhaber/von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Antragsteller legt die Ergebnisse einer korrekt geplanten Studie vor, in der die Bioäquivalenz zwischen Loratadin Sandoz 10 und dem Referenzpräparat entsprechend den aktuellen Leitlinien nachgewiesen wird.