

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ / ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Βουλγαρία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Loratadin Sandoz	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Τσεχική Δημοκρατία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Δανία	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Εσθονία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Lomilan	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Φινλανδία	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Γαλλία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα

<u>Κράτος μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος αδείας</u> <u>κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Γερμανία		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ελλάδα	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		TIRLOR	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ουγγαρία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ιταλία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Λετονία		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Σλοβενία	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Λιθουανία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Lomilan	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Κάτω Χώρες	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα

<u>Κράτος μέλος</u> <u>ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος αδείας</u> <u>κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Νορβηγία	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Πολωνία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Flonidan tab	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Πορτογαλία	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ρουμανία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Σλοβακική Δημοκρατία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Σλοβενία		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Κάτω Χώρες	Florin 10 mg tablete	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ισπανία	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Ισπανία		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Αυστρία		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα
Ηνωμένο Βασίλειο	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Ηνωμένο Βασίλειο		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Δισκίο	Από το στόμα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LORATADINE SANDOZ 10 ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η λοραταδίνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων H_1 της ισταμίνης (συναγωνιστικός, αντιστρεπτός) και προκαλεί ανακούφιση από τα αλλεργικά συμπτώματα. Η λοραταδίνη είναι ένα ισχυρό αντισταμινικό μακράς δράσης, με υψηλή επιλεκτικότητα στους περιφερικούς υποδοχείς H_1 της ισταμίνης και χαμηλή συγγένεια προς τους υποδοχείς H_1 στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) in vitro ή in vivo. Η ισταμίνη αποτελεί βασικό παράγοντα της αλλεργικής αντίδρασης. Σε κλινικό περιβάλλον, η λοραταδίνη χρησιμοποιείται πάνω από 10 χρόνια για τη θεραπεία αλλεργικών διαταραχών όπως η επιπεφυκίτιδα, η ατοπική δερματίτιδα, η κνίδωση, το άσθμα και η αναφυλαξία. Οι αιτούμενες ενδείξεις για το Loratadine Sandoz 10 ήταν η ανακούφιση από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την εποχική και τη χρόνια αλλεργική ρινίτιδα καθώς και η θεραπεία των συμπτωμάτων της χρόνιας κνίδωσης. Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για επαναληπτική χρήση του Loratadine Sandoz 10 και των συναφών ονομασιών, δισκίων των 10 mg, με βάση την άδεια κυκλοφορίας που χορήγησαν οι Κάτω Χώρες στις 12 Ιουλίου 2001. Καθώς οι σημαντικές ενστάσεις σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία παρέμειναν αναπάντητες, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 29 παράγραφος 4 και η διαδικασία παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Το υπολογισμένο διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 90% για την AUC_{0-t} , την AUC_{inf} και τη C_{max} για τον μεταβολίτη descarboethoxylopratadine κυμαινόταν μεταξύ 0,80 - 1,25, δηλαδή εντός του εύρους αποδοχής, αλλά η βιοϊσοδυναμία για τα δισκία λοραταδίνης πρέπει να βασίζεται επίσης σε δεδομένα της αρχικής ένωσης. Ωστόσο, επειδή το ΔΕ 90% για τη C_{max} και την AUC της αρχικής ένωσης ήταν εκτός του πρότυπου εύρους τιμών 0,80 – 1,25, δηλαδή εκτός του εύρους των αποδεκτών τιμών, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις έκριναν ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Loratadine Sandoz 10 και του προϊόντος αναφοράς δεν μπορούσε να τεκμηριωθεί. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να υποβάλει τα δεδομένα της αρχικής ένωσης από την υποβληθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας ή να υποβάλει ικανοποιητική τεκμηρίωση για την απουσία των εν λόγω δεδομένων. Ο αιτών αποφάσισε να διενεργήσει μια νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας και υπέβαλε αναλυτικές πληροφορίες από μια μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, μίας μόνο δόσης, ανοιχτή, εργαστηριακή, τυφλή, διπλή διασταυρούμενη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, η οποία συνέκρινε το ρυθμό και το βαθμό απορρόφησης του Loratadine Sandoz 10 mg σε δισκία έναντι της λοραταδίνης αναφοράς (Clarityne της Schering-Plough) υπό καθεστώς νηστείας (μελέτη SZ190/08). Στη μελέτη εγγράφηκαν 80 υποκείμενα, τα οποία κατανεμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία. Μεταξύ των φάσεων της θεραπείας μεσολάβησε διάστημα ανάπαυλας διάρκειας 21 ημερών. Στα υποκείμενα χορηγήθηκε μία μόνο δόση από το στόμα, δηλαδή 1 δισκίο των 10 mg. Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία πριν από τη χορήγηση δόσης (0) καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά τη χορήγηση δόσης. Οι συγκεντρώσεις λοραταδίνης και descarboethoxylopratadine στο πλάσμα προσδιορίστηκαν μέσω δοκιμής υγρής χρωματογραφίας με ανίχνευση φασματογραφίας μάζας (MS-MS). Η διαδικασία επικύρωσης περιγράφηκε λεπτομερώς και η μελέτη και οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής καθώς και των διεθνών ρυθμιστικών συστάσεων και κατευθυντήριων γραμμών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές ανωμαλίες και τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την απουσία σημαντικών αλλαγών στην κατάσταση της υγείας των υποκειμένων. Προσδιορίστηκαν οι ακόλουθες φαρμακοκινητικές παράμετροι: AUC_{0-t} , C_{max} (πρωτογενής) και AUC_{∞} της περιοχής καταλοίπων, t_{max} , K_e , $t_{1/2}$ (δευτερογενής). Σε ό,τι αφορά τη βασική ανάλυση των στατιστικών παραμέτρων AUC_{∞} , AUC_t και C_{max} , οι τιμές για την AUC και τη C_{max} υποβλήθηκαν σε ανάλυση διασποράς (ANOVA) μετά από τον λογαριθμικό μετασχηματισμό. Σε ό,τι αφορά την παραμετρική ανάλυση, υπολογίστηκε το διάστημα εμπιστοσύνης 90%.

Η CHMP επεσήμανε ότι ο τόπος διενέργειας της μελέτης έχει επιθεωρηθεί ικανοποιητικά και ότι η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής κλινικής πρακτικής. Η μελέτη κρίθηκε αποδεκτή για τον υπολογισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και δεόντως σχεδιασμένη σε ό,τι αφορά το διάστημα ανάπαυλας μεταξύ των περιόδων, τη δειγματοληψία και τις διαδικασίες χορήγησης φαρμάκων. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη της τη δήλωση σχετικά με τη συμμόρφωση προς την ορθή εργαστηριακή

πρακτική που αφορά τη βιοανάλυση και έκρινε ότι οι αναλυτικές μέθοδοι είναι αποδεκτές και κατάλληλα επικυρωμένες και φαίνονται επαρκείς για τον ακριβή προσδιορισμό της συγκέντρωσης λοραταδίνης και descarboethoxyloratadine στο πλάσμα. Τα δείγματα υποβλήθηκαν στην κατάλληλη επεξεργασία και παρουσιάστηκαν πειστικοί λόγοι για την επανάληψη της ανάλυσης. Η CHMP έκρινε επίσης ότι η επιλογή των φαρμακοκινητικών μεταβλητών ήταν επαρκής για τη συγκεκριμένη μελέτη και ότι ο υπολογισμός των φαρμακοκινητικών δεδομένων παρουσιάστηκε με ορθό τρόπο. Η στατιστική ανάλυση περιγράφηκε επαρκώς και οι μέθοδοι στατιστικής αξιολόγησης της μελέτης βιοϊσοδυναμίας ήταν αποδεκτές.

Σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα, ο αιτών παρείχε τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους για τη λοραταδίνη και τον μεταβολίτη descarboethoxyloratadine καθώς και όλες τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και τα γραφήματα για κάθε συμμετέχοντα. Συνολικά, αναφέρθηκαν 30 ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη χορήγηση της δόσης, εκ των οποίων 6 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται πιθανώς με την υπό μελέτη θεραπεία, 11 ενδεχομένως σχετίζονται, 2 σχετίζονται ελάχιστα και 11 δεν σχετίζονται καθόλου. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κρίθηκαν ήπιες και ως συχνότερη αναφέρθηκε ο πονοκέφαλος (8,8% των υποκειμένων). Συμπερασματικά, η υποβληθείσα μελέτη καταδεικνύει τη βιοϊσοδυναμία του Loratadine Sandoz 10mg, δισκίων, με το προϊόν αναφοράς σε ό,τι αφορά τις AUC_{0-t} και $AUC_{0-\infty}$ της λοραταδίνης, κάτι που δεν ισχύει για την παράμετρο C_{max} . Ο αιτών έκρινε ότι λόγω της μεγάλης ενδο-μεταβλητότητας των υποκειμένων (μεταβλητότητα στο πλαίσιο του ίδιου υποκειμένου) σε ό,τι αφορά τη λοραταδίνη τεκμηριώνεται η χρήση ευρύτερου ΔΕ (0,75 – 1,33), καθώς και ότι οι διαφορές στη C_{max} δεν έχουν σημαντική κλινική επίδραση στη χρήση του προϊόντος σε ανθρώπους. Επιπλέον, τα αποτελέσματα για τις AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} του μεταβολίτη descarboethoxyloratadine κατέδειξαν βιοϊσοδυναμία. Ο αιτών, λαμβανομένης υπόψη της έλλειψης σοβαρών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα, συμπέρανε ότι το Loratadine Sandoz 10 μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματικό και ασφαλές.

Η CHMP έλαβε υπόψη τα υποβληθέντα δεδομένα και δήλωσε ότι σύμφωνα με την ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή (Ερωτήσεις και Απαντήσεις σχετικά με την κατευθυντήρια γραμμή για τη βιοδιαθεσιμότητα και βιοϊσοδυναμία CHMP/EWP/40326/06), η βιοϊσοδυναμία πρέπει να βασίζεται κατά προτίμηση σε δεδομένα του αρχικού φαρμάκου, της λοραταδίνης, σύμφωνα με το πλέον πρόσφατο σχέδιο κατευθυντήριας γραμμής για τη βιοϊσοδυναμία (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Τα δεδομένα κατέδειξαν για τη λοραταδίνη ότι το ΔΕ 90% για τη C_{max} είναι εκτός του προκαθορισμένου εύρους τιμών αποδοχής 80-125% (παρά το γεγονός ότι τηρείται το ΔΕ 90% για τις AUC_{0-t} και $AUC_{0-\infty}$). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή, ένα ευρύτερο διάστημα εμπιστοσύνης μπορεί να γίνει αποδεκτό μόνο εάν αυτό προσδιοριστεί με μελλοντική προοπτική και τεκμηριωθεί και ιδιαίτερα εάν διευθετηθούν οι επιφυλάξεις σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα όσον αφορά τους ασθενείς που αλλάζουν σκεύασμα. Η εκ των υστέρων αιτιολόγηση για τη διεύρυνση του εύρους αποδοχής, όπως έγινε στη μελέτη SZ190/08, δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Η CHMP απεφάνθη ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Loratadine Sandoz 10 και του προϊόντος αναφοράς δεν καταδείχθηκε επαρκώς και κατάρτισε κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, ζητώντας από τον αιτούντα να τεκμηριώσει περαιτέρω τη βιοϊσοδυναμία.

Ο αιτών τόνισε ότι η βιοϊσοδυναμία καταδείχθηκε για τον μεταβολίτη, ο οποίος αποτελεί τον βασικό παράγοντα επίδρασης. Υποβλήθηκαν λεπτομερείς εξηγήσεις για τους στατιστικούς υπολογισμούς και τις βελτιωμένες βιο-αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν και, επιπλέον, ο αιτών διευκρίνισε ότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της λοραταδίνης αύξησαν την ενδο-μεταβλητότητα (μεταβλητότητα στο πλαίσιο του ίδιου υποκειμένου). Η εν λόγω αύξηση αιτιολογεί είτε την πρόσθετη αύξηση των υποκειμένων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είτε τη διεύρυνση των κριτηρίων αποδοχής. Το Loratadine Sandoz 10 χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία αλλεργιών και, στην κλινική αποτελεσματικότητα συνεισφέρουν τόσο η αρχική ένωση όσο και ο μεταβολίτης. Η θεραπεία με ανταγωνιστές H_1 για την αιτούμενη ένδειξη απαιτεί επαρκή θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών προκειμένου να επιτευχθεί ανακούφιση από τα συμπτώματα και, ως εκ τούτου, ο αιτών ισχυρίζεται ότι η θεραπευτική επίδραση απεικονίζεται καλύτερα στην AUC της αναλλοίωτης λοραταδίνης και του μεταβολίτη παρά αποκλειστικά στην κορυφαία συγκέντρωση της αρχικής ένωσης. Επιπλέον, η βάση

δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης της Sandoz υποδεικνύει ότι δεν εκκρεμούν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Loratadine Sandoz 10.

Η CHMP επιβεβαίωσε ότι η κατευθυντήρια γραμμή και το έγγραφο Ερωτήσεων και Απαντήσεων (τα οποία ήταν επικυρωμένα και διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του EMEA κατά το χρονικό διάστημα ολοκλήρωσης του πρωτοκόλλου της μελέτης βιοϊσοδυναμίας) υποδεικνύουν ότι δεν επιτρέπεται η αναδρομική διεύρυνση του κριτηρίου αποδοχής για τα αποτελέσματα της C_{max} . Ως εκ τούτου, λαμβανομένων υπόψη των αποτελεσμάτων της αρχικής μελέτης, τα οποία καταδεικνύουν συντελεστή ενδο-μεταβλητότητας 41,2% για τη C_{max} , η διεύρυνση του διαστήματος εμπιστοσύνης θα έπρεπε να είχε προκαθοριστεί στο πρωτόκολλο της δεύτερης μελέτης (τεκμηριώνοντας οποιαδήποτε ανησυχία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που άλλαξαν σκεύασμα). Τα επιχειρήματα που προέβαλε ο αιτών σχετικά με την αύξηση της ενδο-μεταβλητότητας της C_{max} στη δεύτερη μελέτη κατά περίπου 5% (συντελεστής 46,4%) τεκμηριώνουν το γεγονός ότι η εκ των υστέρων διεύρυνση των κριτηρίων αποδοχής δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Το γεγονός αυτό θα έπρεπε να είχε προβλεφθεί και να συμπεριληφθεί στο πρωτόκολλο της μελέτης και, για τον λόγο αυτόν, η CHMP κρίνει ότι αυτό αποτελεί σημαντικό λόγο ένστασης. Στις κατευθυντήριες γραμμές τονίζεται ότι «Καταρχήν, η αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας πρέπει να βασίζεται στις μετρηθείσες συγκεντρώσεις της αρχικής ένωσης. Ο λόγος είναι ότι η C_{max} της αρχικής ένωσης είναι συνήθως πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση των διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων σε ό,τι αφορά το ρυθμό απορρόφησης σε σύγκριση με τη C_{max} του μεταβολίτη». Ο μεταβολίτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο μόνο εάν ο αιτών προβάλει πειστικά επιχειρήματα που να καταδεικνύουν ότι δεν είναι δυνατόν να μετρηθεί αξιόπιστα η αρχική ένωση μετά από τη χορήγηση μίας μονής δόσης, κάτι που δεν ισχύει στην περίπτωση της λοραταδίνης.

Ο αιτών ζήτησε να παράσχει προφορικές εξηγήσεις ενώπιον της επιτροπής προκειμένου να συζητηθεί η έκβαση της αξιολόγησης της CHMP. Η παραδοχή του αιτούντος ότι η αρχική ένωση είναι αδρανής δεν έγινε αποδεκτή, καθώς πρέπει να ληφθεί υπόψη η απόλυτη δραστηριότητα και όχι ο λόγος δραστηριότητας συγκριτικά προς τον μεταβολίτη. Για να θεωρηθεί η αρχική ένωση αδρανής, απαιτούνται σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αρχική ένωση είναι μετρήσιμη και, ως εκ τούτου, πρέπει να μετράται για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε επιχειρήματα για τη διεύρυνση του εύρους αποδοχής πρέπει να συζητείται με μελλοντική προοπτική και να αντικατοπτρίζεται στο πρωτόκολλο.

Ενώ η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Loratadine Sandoz 10 και του προϊόντος αναφοράς καταδείχθηκε για τον ενεργό μεταβολίτη, δεν καταδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία προς την αρχική ένωση. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, στα γενόσημα προϊόντα πρέπει να καταδεικνύεται η βιοϊσοδυναμία με την αρχική ένωση. Συνεπώς, τα προϊόντα δεν μπορούν να θεωρηθούν βιοϊσοδύναμα και η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους—κινδύνου για το Loratadine Sandoz 10 είναι αρνητική. Επιπλέον, η διεύρυνση του διαστήματος εμπιστοσύνης πρέπει να συμφωνηθεί με μελλοντική προοπτική στο σχεδιασμό της μελέτης.

ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- η αναδρομική διεύρυνση του διαστήματος εμπιστοσύνης δεν είναι αποδεκτή σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές

- η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Loratadine Sandoz 10 και του προϊόντος αναφοράς δεν καταδείχθηκε για την αρχική ένωση

- η σχέση οφέλους—κινδύνου του γενόσημου προϊόντος Loratadine Sandoz 10 κρίνεται, ως εκ τούτου, αρνητική

η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας για το Loratadine Sandoz 10 και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη όπου επί του παρόντος το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο(οι) κάτοχος(οι) άδειας κυκλοφορίας πληροί(ουν) τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

ο αιτών πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας ορθά σχεδιασμένης μελέτης η οποία να καταδεικνύει τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Loratadine Sandoz 10 και του προϊόντος αναφοράς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές.