

I LISA

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, RAVIMI TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
MÜÜGILOA TAOTLEJATE / MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>ELi/EMP liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Müügiloa taotleja</u>	<u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tablett	Suukaudne
Bulgaaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Loratadin Sandoz	10 mg	Tablett	Suukaudne
Tšehhi Vabariik		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tablett	Suukaudne
Taani	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tablett	Suukaudne
Eesti		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Lomilan	10 mg	Tablett	Suukaudne
Soome	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tablett	Suukaudne
Saksamaa	Sandoz Pharmaceuticals		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tablett	Suukaudne

<u>ELi/EMP</u> <u>liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Müügiloa taotleja</u>	<u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Saksamaa		10 mg TABLETTEN			
Kreeka	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		TIRLOR	10 mg	Tablett	Suukaudne
Ungari		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Loratadin Sandoz 10 mg tablett	10 mg	Tablett	Suukaudne
Itaalia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tablett	Suukaudne
Läti		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Sloveenia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tablett	Suukaudne
Leedu		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Lomilan	10 mg	Tablett	Suukaudne
Madalmaad	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad		Loratadine Sandoz 10, tablett 10 mg	10 mg	Tablett	Suukaudne
Norra	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tablett	Suukaudne

<u>ELi/EMP liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Müügiloa taotleja</u>	<u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	A-6250 Kundl Austria					
Poola		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Flonidan tab	10 mg	Tablett	Suukaudne
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Tablett	Suukaudne
Rumeenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tablett	Suukaudne
Slovakkia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tablett	Suukaudne
Sloveenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Madalmaad	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tablett	Suukaudne
Hispaania	Sandoz Farmacéutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Hispaania		LORATADINA GENPRIL 10 mg COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tablett	Suukaudne
Rootsi	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tablett	Suukaudne

<u>ELi/EMP</u> <u>liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Müügiloa taotleja</u>	<u>Ravimi (väljamõeldud) nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	A-6250 Kundl Austria					
Ühendkuningriik	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Ühendkuningriik		LORATADINE 10 mg TABLETS	10 mg	Tablett	Suukaudne

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA KEELDUMISE PÕHJUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LORATADINE SANDOZ 10 JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Loratadiin on histamiini H_1 -retseptorite (võistlev, pöörduva toimega) antagonist, mis leevendab allergiasümptomeid. Loratadiin on tugeva ja pikaajalise toimega antihistamiin, millel on nii *in vitro* kui ka *in vivo* suur selektiivsus perifeersete histamiini H_1 -retseptorite suhtes ning vähene afiinsus kesknärvisüsteemis paiknevate H_1 -retseptorite suhtes. Histamiin on allergilise reaktsiooni peamine mediaator. Kliinilises praktikas on loratadiini juba enam kui kümne aasta vältel kasutatud allergiliste haiguste ravis, mille hulka kuuluvad näiteks konjunktiviit, atoopiline dermatiit, urtikaaria, astma ja anafülaksia. Loratadine Sandoz 10 taotletavad näidustused olid sesoonse ja aastaringse allergilise riniidi sümptomite leevendamine ning kroonilise urtikaaria sümptomaatiline ravi. Müügiloa taotleja esitas Madalmaades 12. juulil 2001 väljastatud müügiloa alusel taotluse Loratadine Sandoz 10 ja sarnaste nimetustega 10 mg loratadiinitablettidele müügiloa väljastamiseks korduva menetluse alusel. Kuna bioekvivalentsuse suhtes esinenud olulisi eriarvamusi lahendada ei suudetud, algatati artikli 29 lõike 4 kohane esildis ja esildismenetlus suunati edasi inimravimite komiteele.

Ravimi metaboliidi deskarboetoksüloratadiini AUC_{0-t} , AUC_{inf} ja C_{max} väärtuste puhul arvatud 90%-lised usalduspiirid jäid küll ettenähtud vahemikku 0,80–1,25, kuid kuna loratadiinitablettide bioekvivalentsus peab põhinema ka lähteravimi andmetel ning kuna lähteravimi näitaja C_{max} ja AUC 90%-line usalduspiir oli väljaspool bioekvivalentsuse standardkriteeriumi (0,80–1,25), leidsid asjaomased müügiloa väljastamise vastu olnud liikmesriigid, et Loratadine Sandoz 10 ja võrdlusravimi bioekvivalentsust ei olnud tõendatud. Müügiloa taotlejal paluti esitada inimravimite komiteele bioekvivalentsusuuringust pärinevad andmed lähteravimi kohta või paikapidav põhjendus nende andmete puudumise kohta. Müügiloa taotleja otsustas korraldada uue bioekvivalentsusuuringu ning esitas üksikasjalikud andmed ühes keskses toimunud randomiseeritud, ühekordse annusega, avatud ja laboratoorse hindaja jaoks pimendatud kahekordse ristuva ülesehitusega bioekvivalentsusuuringu kohta, milles võrreldi Loratadine Sandoz 10 mg tablettide imendumise kiirust ja määra loratadiini võrdlusravimiga (Clarityne; Schering-Plough) tühja kõhu tingimustes (uuring SZ190/08). Uuringusse kaasatud 80 uuritavale määrati ravi randomiseerimise teel. Kahe raviperioodi vahele jäi 21-päevane ravimi nn väljauhteperiood (*washout period*) ning uuritavatele manustati 10 mg loratadiinitablette ühekordse annusena. Vereproovid võeti enne ravimi manustamist (0) ja seejärel korrapäraste ajavahemike tagant pärast manustamist. Loratadiini ja deskarboetoksüloratadiini kontsentratsioonid plasmas määrati vedelikkromatograafia abil MS/MS-detektoriga. Analüüsimeetodi valideerimist kirjeldati üksikasjalikult, kõik analüüsid toimusid hea laboritava ning rahvusvaheliste regulatiivsete soovitude ja juhiste järgi. Kliiniliselt olulisi kõrvalekaldeid ei täheldatud ning uuringu tulemused kinnitasid olulise mõju puudumist uuritavate tervislikule seisundile. Määrati järgmised farmakokineetilised parameetrid: AUC_{0-t} , C_{max} (primaarne) ja AUC_{∞} jääkpindala, t_{max} , K_e , $t_{1/2}$ (sekundaarne). Statistiliseks parameetriliseks analüüsiks kasutati AUC_{∞} , AUC_t ja C_{max} väärtusi, nii AUC kui ka C_{max} väärtuste puhul kasutati pärast logaritmilist transformatsiooni variatsioonianalüüsi (ANOVA). Parameetrilise analüüsi jaoks arvutati välja 90%-line usalduspiir.

Inimravimite komitee märkis, et uuringukeskust kontrolliti vastuvõetaval tasemel ja et uuring toimus hea kliinilise tava suuniste kohaselt. Uuring oli farmakokineetiliste parameetrite hindamiseks vastuvõetavalt teostatud ning väljauhteperioodi kestuse, vereproovide võtmise vaheliste ajavahemike ja ravimi manustamisprotseduuridega seoses õigesti kavandatud. Peale selle mainis inimravimite komitee avaldust bioloogiliste analüüside heale laboritavale vastavuse kohta ning leidis, et kasutatud analüütilised meetodid olid loratadiini ja deskarboetoksüloratadiini plasmakontsentratsiooni täpseks määramiseks aktsepteeritavad ja nõuetekohaselt valideeritud. Proovide käitlemine toimus nõuetekohaselt ja analüüside kordamist põhjendati usaldusväärsetl. Samuti leidis inimravimite komitee, et uuringu jaoks olid valitud asjakohased farmakokineetilised näitajad ja et farmakokineetilised arvutused olid tehtud õigesti. Statistilist analüüsi kirjeldati piisavalt ja bioekvivalentsuse statistiliseks hindamiseks kasutatud meetodid olid aktsepteeritavad.

Uuringu tulemustega seoses esitas müügiloa taotleja farmakokineetilised parameetrid loratadiini ja deskarboetoksüloratadiini kohta ning kõik individuaalsed plasmakontsentratsioonid, farmakokineetilised näitajad ja saadud kõverad iga uuritava kohta. Kokku täheldati manustamisjärgselt 30 kõrvalnähtu – kuue kõrvalnähu puhul arvati, et need on tõenäoliselt seotud ravimiga, üheteistkümne kõrvalnähu puhul arvati, et need võivad olla ravimiga seotud, kahe kõrvalnähu puhul arvati, et seos ravimiga on kaudne, ja üheteistkümne kõrvalnähu puhul arvati, et need ei ole ravimiga seotud. Enamik kõrvalnähtudest olid raskusastmelt kerged ning kõige sagedamini täheldatud kõrvalnäht oli peavalu (8,8%-l uuritavatest). Kokkuvõttes kinnitas esitatud uuring Loratadine Sandoz 10 mg tablettide bioekvivalentsust võrdlusravimiga loratadiini AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ väärtuste puhul, aga mitte C_{max} väärtuse puhul. Müügiloa taotleja leidis, et loratadiini plasmakontsentratsiooni suure intraindividuaalse varieeruvuse tõttu oli põhjendatud bioekvivalentsuse laiema usalduspiiri (0,75–1,33) kasutamine ja et C_{max} erinevustel ei ole olulist kliinilist mõju ravimi manustamisel inimestele. Ka deskarboetoksüloratadiini AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} väärtuste puhul olid uuritud ravimid bioekvivalentsed. Seega järeldas müügiloa taotleja, võttes arvesse ohutuse ja tõhususega seotud oluliste probleemide puudumist, et ravimit Loratadine Sandoz 10 võib pidada tõhusaks ja ohutuks ravimiks.

Inimravimite komitee võttis esitatud andmed teadmiseks ja märkis, et kehtiva juhise (teave biokättesaadavuse ja bioekvivalentsuse juhise kohta, CHMP/EWP/40326/06) kohaselt peaks ravimite bioekvivalentsus soovitatavalt põhinema lähteravimi – käesoleval juhul loratadiini – andmetel, mida kinnitab ka kõige uuem bioekvivalentsuse juhise kavand (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1). Esitatud andmete järgi oli loratadiini C_{max} 90%-line usalduspiir väljaspool kindlaksmääratud vastavuspiire – 80–125% (ehkki AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ 90%-lised usalduspiirid jäid bioekvivalentsuse tõendamiseks nõutud piiridesse). Bioekvivalentsuse juhise kohaselt võivad laiemad piirid olla küll vastuvõetavad, aga need tuleb enne kindlaks määrata ja põhjendada, arvestades eriti ravimite vahetamisega seotud võimalikke ohutuse ja tõhususe probleeme. Bioekvivalentsuse kriteeriumide laiendamise hilisem põhjendamine, nagu seda tehti uuringus SZ190/08, ei ole seetõttu vastuvõetav. Inimravimite komitee järeldas, et Loratadine Sandoz 10 ja võrdlusravimi bioekvivalentsust ei olnud piisaval määral tõendatud, ja esitas müügiloa taotlejale vastamata küsimuste loetelu, kus palus ravimite bioekvivalentsust veel põhjendada.

Müügiloa taotleja rõhutas, et bioekvivalentsust oli tõendatud loratadiini metaboliidi puhul, mis vastutab suurema osa ravimi toime eest. Müügiloa taotleja esitas üksikasjalikud selgitused statistiliste arvutuste ja uuringus kasutatud täiendatud bioanalüütiliste meetodite kohta. Peale selle märkis taotleja, et loratadiini farmakokineetika puhul täheldati suuremat intraindividuaalset varieeruvust. Suurem intraindividuaalne varieeruvus põhjendab uuringusse kaasatud inimeste arvu suurendamist või bioekvivalentsuse kriteeriumide laiendamist. Ravimit Loratadine Sandoz 10 kasutatakse allergia pikaajaliseks raviks, mistõttu kliiniline toime on seotud nii lähteravimi kui ka selle metaboliidiga. Ravi korral H_1 -retseptori antagonistidega taotletaval näidustusel peab ravimi terapeutiline kontsentratsioon enam kui 24-tunnise ajavahemiku vältel olema piisavalt suur, et tagada allergiasümptomite leevenemine. Seetõttu leidis müügiloa taotleja, et ravimi terapeutilist toimet kirjeldab paremini loratadiini ja selle metaboliidi AUC-väärtus kui lähteravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon üksinda. Samuti kinnitas Sandoze ravimiohutuse järelevalve andmebaasi kontrollimine, et ravimiga Loratadine Sandoz 10 ei ole lahendamata ohutus- ega tõhususprobleeme.

Inimravimite komitee rõhutas veel kord, et eespool mainitud bioekvivalentsuse juhise ning teabedokument (mis olid bioekvivalentsuuringu protokollis vormistamise ajal EMEA veebilehel kehtivas versioonis kättesaadavad) kinnitavad, et bioekvivalentsuse kriteeriumide retrospektiivne laiendamine näitaja C_{max} puhul ei ole lubatav. Pidades silmas esialgses uuringus täheldatud 41,2%-list intraindividuaalse varieeruvuse koefitsienti näitaja C_{max} puhul, oleks teise uuringu protokollis tulnud seetõttu kasutada eelnevalt kindlaksmääratud laiendatud usalduspiiri (põhjendades seda ravimite vahetamisega seotud võimalike ohutus- ja tõhususprobleemide puudumisega). Müügiloa taotleja argumendiga, et teises uuringus täheldatud ligi 5%-line intraindividuaalse varieeruvuse suurenemine näitaja C_{max} puhul (46,4%) on piisav põhjendus bioekvivalentsuse kriteeriumide hilisemaks laiendamiseks, ei saa nõustuda. See võimalus oleks tulnud ette näha ja kajastada uuringu protokollis, mistõttu inimravimite komitee arvates on see piisav põhjus, miks mitte

nõustuda bioekvivalentsuse tõendamiseks. Bioekvivalentsuse juhises on nenditud: „Põhimõtteliselt peaks ravimite bioekvivalentsuse hindamine põhinema lähteravimi kohta mõõdetud kontsentratsioonidel, kuna näitaja C_{max} on ravimite erineva imendumise kindlakstegemiseks tundlikum näitaja kui metaboliidi C_{max} .” Metaboliidi C_{max} näitajat võib selle asemel kasutada üksnes juhul, kui müügiloo taotleja esitab veenvad argumendid selle kohta, et lähteravimi kontsentratsiooni ei ole pärast ühekordset manustamist võimalik usaldusväärselt määrata; seda aga ei saa öelda loratadiini kohta.

Müügiloo taotleja palus inimravimite komitee istungil võimalust suuliste selgituste esitamiseks, et arutada inimravimite komitee hinnangu tulemusi. Ei saa nõustuda müügiloo taotleja eeldusega, et lähteravim on inaktiivne ühend, sest bioekvivalentsuse tõendamisel tuleb kasutada absoluutset aktiivsust, mitte aktiivsuse suhet võrreldes metaboliidiga. Selleks et lähteühendit saaks pidada inaktiivseks, peaks selle aktiivsus olema oluliselt väiksem. Kättesaadavad andmed näitavad, et käesoleval juhul on lähteühendi kontsentratsioonid mõõdetavad, mistõttu tuleb need bioekvivalentsuse hindamiseks määrata. Inimravimite komitee leidis, et argumendid bioekvivalentsuse kriteeriumide laiendamiseks peavad olema esitatud eelnevalt ja kajastuma uuringu protokollis.

Kuigi Loratadine Sandoz 10 ja võrdlusravimi bioekvivalentsust tõendati aktiivse metaboliidi puhul, ei olnud seda tehtud lähteravimi loratadiini puhul. Kehtivate juhiste kohaselt peab geneeriliste ravimite korral bioekvivalentsus olema tõendatud lähteühendi puhul. Seetõttu ei saa ravimeid pidada bioekvivalentseks, mistõttu inimravimite komitee järeldas, et ravimi Loratadine Sandoz 10 kasulikkuse ja riskide suhe on negatiivne. Peale selle peab usalduspiiride laiendamine olema prospektiivselt põhjendatud juba uuringu kavandamisel.

NEGATIIVSE ARVAMUSE PÕHJUSED

Võttes arvesse, et

- usalduspiiri retrospektiivne laiendamine ei ole kehtivate juhiste alusel lubatav,
- Loratadine Sandoz 10 ja võrdlusravimi bioekvivalentsus ei olnud lähteravimi loratadiini puhul tõendatud, on geneerilise ravimi Loratadine Sandoz 10 kasulikkuse ja riski suhe negatiivne,

mistõttu inimravimite komitee soovib asjaomastes liikmesriikides müügiluba mitte väljastada ning peatada müügiluba liikmesriikides, kus ravimile Loratadine Sandoz 10 ja sarnaste nimetustega ravimitele (vt lisa I) on juba müügiluba väljastatud.

III LISA

MÜÜGILOA PEATAMISE OTSUSE TÜHISTAMISE TINGIMUSED

Viiteliikmesriigi koordineerimisel tagavad riikide ravimiametid, et müügiloa hoidjad täidavad järgmist tingimust.

Müügiloa taotlejal tuleb kooskõlas kehtivate juhistega esitada nõuetekohase ülesehitusega uuringu tulemused, mis kinnitavad Loratadine Sandoz 10 ja võrdlusravimi bioekvivalentsust.