

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA JA
ANTOREITEISTÄ, SEKÄ HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppa)nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Tšekin tasavalta		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Viro		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Lomilan	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppa)nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Saksa		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		TIRLOR	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Loratadin Sandoz 10 mg tabletti	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Latvia		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Lomilan	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppa)nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Puola		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Flonidan tab	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Romania		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovakian tasavalta		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Alankomaat	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Espanja		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppa)nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Itävalta		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Yhdistynyt kuningaskunta		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA HYLKÄÄMISPERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ LORATADINE SANDOZ 10 JA SEN LIITÄNNÄISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Loratadiini on H₁-reseptoreissa vaikuttava histamiinin salpaaja (kilpaileva, palautuva), joka vaikuttaa helpottamalla allergisia oireita. Loratadiini on tehokas, pitkään vaikuttava antihistamiini, jonka selektiivisyys suhteessa histamiinin H₁-reseptoreihin on voimakasta, mutta joka kiinnittyy heikosti keskushermoston H₁-reseptoreihin in vitro tai in vivo. Histamiini on tärkeä välittäjä allergisessa reaktiossa. Kliinisissä oloissa loratadiinia on käytetty yli 10 vuotta sellaisten allergisten häiriöiden hoitoon kuten sidekalvon tulehdus, atooppiset ihovaiivat, urtikaria, astma ja anafylaksia. Loratadine Sandoz 10:lle haetut käyttöaiheet olivat vuodenaikaan liittyvän ja pysyvän allergisen riniitin oireiden lievittäminen sekä kroonisen urtikarian oireiden hoito. Hakija toimitti hakemuksen Loratadine Sandoz 10:n ja rinnakkaisnimien 10 mg:n tablettien toistuvan käytön menettelyssä Alankomaiden 12.7.2001 myöntämän myyntiluvan perusteella. Koska tärkeitä vastalauseita bioekvivalenssista jäi ratkaisematta, aloitettiin 29(4) artiklan mukainen lausuntopyyntömenettely ja käsittely siirrettiin lääkevalmistekomitealle.

Metaboliitin, eli deskarboetoksiloratadiinin, AUC_{0-t}- ja AUC_{inf}- ja C_{max}-arvoille laskettu 90 %:n luottamusväli (CI) oli hyväksyttävissä rajoissa 0,80–1,25. Mutta loratadiinitablettien bioekvivalenssin pitäisi perustua myös lähtöaineen tietoihin ja, koska lähtöaineen C_{max}- ja AUC-arvoille laskettu 90 %:n luottamusväli (CI) ei ollut hyväksyttävissä rajoissa 0,80–1,25, vastalauseen esittäneet asianomaiset jäsenmaat katsoivat, että bioekvivalenssia Loratadine Sandoz 10:n ja viitevalmisteen välillä ei voitu osoittaa. Hakijaa pyydettiin toimittamaan lääkevalmistekomitealle lähtöaineen tiedot toimitetusta bioekvivalenssitutkimuksesta tai tarjoamaan tyydyttävät perusteet tietojen puuttumiselle. Hakija päätti suorittaa uuden bioekvivalenssitutkimuksen ja toimitti täydet tiedot yhden keskuksen, satunnaistetun, yhden annoksen, avoimen, sokkoutetun 2-suuntaisen vaihtovuorobioekvivalenssitutkimuksesta, jossa verrattiin Loratadine Sandoz 10 mg -tablettien imeytymisen nopeutta ja laajuutta viiteloratadiiniin (Schering-Ploughin Clarityne) paasto-oloissa (tutkimus SZ190/08). Tutkimukseen otettiin 80 henkilöä, joille määrättiin hoito satunnaisesti. Hoitovaiheiden välissä oli 21 päivän lääkkeetön jakso, ja koehenkilöille annettiin suun kautta yksi annos 10 mg:n tablettina ja verinäytteitä otettiin ennen annostusta (0) ja säännöllisin välein annostuksen jälkeen. Loratadiini- ja deskarboetoksiloratadiinipitoisuudet plasmassa määritettiin nestekromatografia-analyysillä ja massaspektrometritunnistuksella. Validointiprosessi kuvattiin yksityiskohtaisesti ja analyysit tehtiin hyvän laboratoriokäytännön sekä kansainvälisten suositusten ja ohjeistojen mukaisesti. Mitään kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia ei havaittu ja tulokset vahvistivat, ettei koehenkilöiden terveyden tilassa tapahtunut merkittäviä muutoksia. Seuraavat farmakokineettiset parametrit määritettiin: AUC_{0-t}, C_{max} (ensisijainen) ja AUC_∞ jäännösalue, t_{max}, K_e, t_{1/2} (toissijainen). Mitä tulee tilastollisten perusparametrien AUC_∞, AUC_t ja C_{max} analyysiin, sekä AUCs- että C_{max}-arvoille suoritettiin varianssianalyysi (ANOVA) logaritmisesta muunnoksesta jälkeen. Parametrianalyysia varten laskettiin 90 %:n luottamusväli.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuspaikka oli tarkastettu tyydyttävästi ja että tutkimus suoritettiin hyvän kliinisen käytännön mukaisesti. Tutkimusta pidettiin hyväksyttävänä farmakokineettisille parametreille ja oikein suunniteltuna lääkkeettömän jakson, näytteenottojaksojen ja lääkkeen saannin suhteen. Lääkevalmistekomitea totesi myös yhdenmukaisuuden hyvän laboratoriokäytännön kanssa bio-analyysissä ja katsoi, että analyttiset menetelmät ovat hyväksyttävissä ja oikein validoituja ja vaikuttavat riittävästi plasman loratadiini- ja deskarboetoksiloratadiinipitoisuuksien määrittämiseen. Näytteet käsiteltiin oikein ja analyysin toistolle esitettiin uskottavat perusteet. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että farmakokineettisten muuttujien valinta oli riittävä tälle tutkimukselle ja että farmakokineettinen laskelma esitettiin oikein. Tilastollinen analyysi kuvattiin riittävästi ja tämän bioekvivalenssitutkimuksen tilastollisen arvioinnin menetelmät olivat hyväksyttävät.

Tulosten osalta hakija toimitti farmakokineettiset parametrit loratadiinille ja deskarboetoksiloratadiinille samoin kuin yksittäiset plasmapitoisuudet, farmakokineettiset muuttujat ja yksittäiset kaaviot. Kaikkiaan raportoitiin 30 annoksen jälkeistä haittavaikutusta, joista 6 liittyi todennäköisesti, 11 mahdollisesti ja 2

etäisesti tutkimushoitoon ja 11 ei liittynyt siihen. Suurinta osaa haittavaikutuksista pidettiin lievinä ja useimmin ilmoitettu oli päänsärky (8,8 %:lla kohdehenkilöistä). Johtopäätöksenä todetaan, että toimitettu tutkimus osoittaa Loratadine Sandoz 10 mg -tablettien bioekvivalenssin viitevalmisteeseen kanssa loratadiinin parametreille AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ mutta ei parametrille C_{max} . Hakija katsoi, että johtuen loratadiinin suuresta kohdehenkilöiden sisäisestä vaihtelevuudesta, laajemman CI:n (0,75–1,33) käyttö oli perusteltua ja että eroilla C_{max} -arvoissa ei ole merkittävää kliinistä vaikutusta tämän valmisteeseen käyttöön ihmisillä. Lisäksi tulokset deskarboetoksiloratadiinin parametreille AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} osoittivat bioekvivalenssia. Siten hakija, vakavien turvallisuus- tai tehokkuusepäilyjen puuttuessa, katsoi, että Loratadine Sandoz 10 -valmistetta voidaan pitää tehokkaana ja turvallisena.

Lääkevalmistekomitea pani merkille esitetyt tiedot ja totesi, että nykyisen ohjeistuksen (Kysymyksiä ja vastauksia biosaatavuuden ja bioekvivalenssin ohjeistuksesta, CHMP/EWP/40326/06) mukaan bioekvivalenssin tulisi mieluiten perustua lähtöaineeseen, eli loratadiinin, tietoihin, kuten viimeisimmässä bioekvivalenssia koskevan ohjeistuksen luonnoksessa vahvistetaan (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Tiedot osoittivat, että loratadiinille 90 %:n luottamusväli parametrille C_{max} on etukäteen määritettyjen hyväksyttävien rajojen, 80–125 %, ulkopuolella (vaikka 90 %:n luottamusväli parametreille AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ toteutui). Ohjeistuksen mukaan laajempi väli voi olla hyväksyttävissä, mutta vain, jos se etukäteen määritellään ja perustellaan ottaen erityisesti huomioon eri muotojen välillä vaihtavia potilaita koskevat turvallisuus- ja tehokkuuskysymykset. Jälkikäteen tehtävää oikeutusta välin laajentamiselle ja hyväksymiselle, kuten tehtiin tutkimuksen SZ190/08 kohdalla, ei siksi voida hyväksyä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että bioekvivalenssia Loratadine Sandoz 10:n ja viitevalmisteeseen välillä ei oltu osoitettu riittävästi. Komitea laati luettelon avoimista kysymyksistä ja pyysi hakijaa toimittamaan lisää näyttöä bioekvivalenssista.

Hakija korosti, että bioekvivalenssi osoitettiin metaboliitille, joka aiheuttaa päävaikutuksen. Hakija toimitti yksityiskohtaiset selitykset tilastollisista laskelmista sekä käytetyistä parannetuista bioanalyttisistä menetelmistä ja lisäksi hakija selitti, että loratadiinin farmakokinetiikka lisäsi sen yksilön sisäistä vaihtelevuutta. Tämä lisäys oikeuttaa joko tutkimuksen kohdehenkilöiden lisäämisen tai hyväksymiskriteerien laajentamisen. Loratadine Sandoz 10 -valmistetta käytetään allergioiden pitkäaikaiseen hoitoon ja sekä lähtöaine että metaboliitti vaikuttavat kliiniseen tehoon. Hoito H_1 -reseptorien salpaajilla haettuun käyttöaiheeseen edellyttää riittäviä lääkemääriä yli 24 tunnin jaksolla, jotta oireita voidaan lievittää, ja siksi hakija esitti, että hoitovaikutusta edustaa parhaiten muuttamattoman loratadiinin sekä metaboliitin AUC pikemminkin kuin pelkästään lähtöaineen huippupitoisuus. Lisäksi Sandozin lääketurvatoiminnan tietokannan perusteella Loratadine Sandoz 10 -valmisteeseen ei liity avoimia turvallisuus- tai tehokkuuskysymyksiä.

Lääkevalmistekomitea vahvisti, että ohjeistuksessa ja kysymys- ja vastausasiakirjassa (jotka olivat voimassa ja saatavilla EMEA:n verkkosivustolla, kun bioekvivalenssitutkimuksen protokolla päätettiin) todetaan, että hyväksymisvälin laajentaminen jälkikäteen C_{max}-tuloksille ei ole sallittua. Siksi, kun otetaan huomioon alkuperäisen tutkimuksen tulokset, jotka osoittivat yksilön sisäisen 41,1 %:n keskivirheen C_{max}-parametrille, luottamusvälin laajentaminen olisi pitänyt määritellä etukäteen toisen tutkimuksen tutkimusprotokollassa (oikeuttaen mahdolliset turvallisuus- ja tehokkuuskysymykset muotoa vaihtaneilla potilailla). Hakijan argumentteja, että noin 5 %:n lisäys C_{max}-parametrin yksilön sisäisessä vaihtelevuudessa toisessa tutkimuksessa (keskivirhe 46,4 %) oikeuttaa hyväksymiskriteerien jälkikäteen laajentamisen, ei voida hyväksyä. Tämä tilanne olisi pitänyt ennakoita ja sisällyttää tutkimusprotokollaan ja lääkevalmistekomitea pitää tätä siksi tärkeänä esteenä hyväksymiselle. Ohjeistuksessa todetaan, että ”Periaatteessa bioekvivalenssin arvioinnin pitäisi perustua lähtöaineen mitattuihin pitoisuuksiin. Syy tähän on se, että lähtöaineen C_{max} erottaa yleensä herkemmin erot eri muotojen imeytymisasteessa kuin metaboliitin C_{max}”. Metaboliittia voi käyttää korvikkeena vain, jos hakija osoittaa vakuuttavilla argumenteilla, että lähtöainetta ei ole mahdollista mitata luotettavasti yhden annostuksen jälkeen, ja tämä ei päde loratadiiniin.

Hakija pyysi mahdollisuutta suulliseen selitykseen komitean edessä ja keskusteluun lääkevalmistekomitean arvioinnin tuloksesta. Hakijan oletusta, että lähtöaine on epäaktiivinen, ei hyväksytty; huomioon pitää ottaa absoluuttinen aktiivisuus pikemminkin kuin suhteellinen aktiivisuus verrattuna metaboliittiin. Jotta lähtöainetta olisi voitu pitää epäaktiivisena, olisi tarvittu huomattavasti alhaisempi aktiivisuuden taso. Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että lähtöaine on mitattavissa, ja siksi se pitäisi mitata bioekvivalenssin arvioimiseksi. Johtopäätös oli, että kaikista argumenteista hyväksymisalueen laajentamisen puolesta pitää keskustella etukäteen ja niiden tulee heijastua protokollasta.

Vaikka bioekvivalenssi Loratadine Sandoz 10 -valmisteen ja viitevalmisteen välillä osoitettiin aktiiviselle metaboliitille, bioekvivalenssia lähtöaineen kanssa ei osoitettu. Voimassa olevan ohjeistuksen mukaan, geneeristen valmisteiden bioekvivalenssi on osoitettava lähtöaineelle. Siksi valmisteita ei voi pitää bioekvivalentteina ja lääkevalmistekomitea katsoi, että Loratadine Sandoz 10 -valmisteen hyöty-riskisuhde on negatiivinen. Lisäksi luottamusvälien laajentamisesta pitäisi sopia etukäteen tutkimusta suunniteltaessa.

HYLKÄÄMISPERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- jälkikäteen tapahtuva luottamusvälin laajentaminen ei ole hyväksyttävissä nykyisen ohjeistuksen mukaan,
- bioekvivalenssia Loratadine Sandoz 10 -valmisteen ja viitevalmisteen välillä ei osoitettu lähtöaineelle, geneerisen Loratadine Sandoz 10 -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään kielteisenä ja

lääkevalmistekomitea suositteli Loratadine Sandoz 10 -valmistetta ja sen rinnakkaisnimiä koskevien myyntilupahakemusten hylkäämistä asianomaisissa jäsenvaltioissa ja myyntilupien peruuttamista toistaiseksi valtioissa, joissa valmisteelle ja sen rinnakkaisnimille on tällä hetkellä myönnetty myyntilupa (katso liite I).

LIITE III
MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EHDOT

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, joita viitejäsenvaltio koordinoi, on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Hakijan pitää toimittaa tulokset oikein suunnitellusta tutkimuksesta, joka osoittaa bioekvivalenssin Loratadine Sandoz 10 -valmisteen ja viitevalmisteen välillä nykyisen ohjeistuksen mukaisesti.