

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES  
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS OU LES TITULAIRES  
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Bulgarie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Loratadin Sandoz	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
République tchèque		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Danemark	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Estonie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Lomilan	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Finlande	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
France		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Comprimé	Utilisation orale

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Germany		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Grèce	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		TIRLOR	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Hongrie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Italie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Lettonie		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Lituanie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Lomilan	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Pays Bas	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Comprimé	Utilisation orale

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Pologne		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Flonidan tab	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edificio 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Roumanie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
République slovaque		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Slovénie		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Florin 10 mg tablete	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Espagne	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Spain		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Comprimé	Utilisation orale

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimé	Utilisation orale
Royaume-Uni	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE United Kingdom		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Comprimé	Utilisation orale

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS NEGATIF**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LORATADINE SANDOZ 10 ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Loratadine est un antagoniste de l'histamine au niveau des sites des récepteurs H1 (compétitif, réversible) soulageant les symptômes allergiques. Loratadine est un antihistaminique puissant, à action prolongée, présentant une haute sélectivité pour les récepteurs H1 périphériques de l'histamine et une faible affinité pour les récepteurs H1 du système nerveux central *in vitro* ou *in vivo*. L'histamine est un médiateur majeur de la réaction allergique. La loratadine est utilisée dans les services cliniques depuis plus de 10 ans pour le traitement des affections allergiques comme la conjonctivite, la dermatite atopique, l'urticaire, l'asthme et l'anaphylaxie. Les indications revendiquées pour Loratadine Sandoz 10 étaient le soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière et pérenne et le traitement des symptômes d'urticaire chronique. Le requérant a soumis une demande de procédure à utilisation répétée pour Loratadine Sandoz 10 et les dénominations associées, comprimés 10 mg, sur la base de l'autorisation de mise sur le marché accordée par les PaysBas le 12 juillet 2001. Du fait que des objections majeures concernant la bioéquivalence sont restées non résolues, une saisine au titre de l'article 29, point 4 a été lancée et la procédure a été transmise au comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Les valeurs calculées pour l'IC à 90 % pour l'ASC<sub>0-t</sub>, l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> pour le métabolite décarboéthoxyloratadine se situaient dans l'intérieur de l'intervalle d'acceptation de 0,80 à 1,25, mais la bioéquivalence pour les comprimés de loratadine doit également être fondée sur les données du composé parent et comme l'IC à 90 % pour la C<sub>max</sub> et l'ASC du composé parent était en dehors du critère d'acceptation standard de 0,80 à 1,25, les États membres concernés ayant émis l'objection ont considéré que la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 et le médicament de référence ne pouvait pas être établie. Le demandeur a été invité à fournir au CHMP les données relatives au composé parent de l'étude de bioéquivalence présentée ou des justifications satisfaisantes de l'absence de ces données. Le demandeur a décidé de réaliser une nouvelle étude de bioéquivalence et a soumis tous les détails d'une étude de bioéquivalence monocentrique, randomisée, à dose unique, ouverte, en aveugle pour le laboratoire et doublement croisée, comparant la vitesse et le degré d'absorption de Loratadine Sandoz 10 mg comprimés à la loratadine de référence (Clarityne des laboratoires Schering-Plough) dans des conditions de jeûne (étude SZ190/08). Quatre-vingts sujets ont été recrutés pour l'étude et répartis de façon aléatoire dans les différents groupes de traitement. Les phases successives de traitement ont été séparées par une période d'élimination de 21 jours et les sujets ont reçu une dose orale unique sous forme d'un comprimé de 10 mg; les prélèvements de sang ont été effectués avant l'administration de la dose (0) et à intervalles réguliers après la prise de la dose. Les concentrations plasmatiques de loratadine et décarboéthoxyloratadine ont été déterminées par chromatographie en phase liquide couplée à une détection SM-SM. Le processus de validation a été décrit en détail; l'étude et les analyses ont été réalisées conformément aux principes de BPL, ainsi qu'aux recommandations réglementaires et lignes directrices internationales. Aucune anomalie cliniquement importante n'a été observée et les résultats ont confirmé l'absence de modifications significatives de l'état de santé des sujets. Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été déterminés: ASC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub> (primaire) et aire résiduelle ASC<sub>∞</sub>, t<sub>max</sub>, Ke, t<sub>1/2</sub> (secondaire). Concernant l'analyse des paramètres statistiques de base de l'ASC<sub>∞</sub>, l'ASC<sub>t</sub> et la C<sub>max</sub>, les valeurs tant de l'ASC et que de la C<sub>max</sub> ont été soumises à une analyse de la variance (ANOVA), à la suite de la transformation logarithmique. Pour l'analyse paramétrique, l'intervalle de confiance à 90 % a été calculé.

Le CHMP a constaté que le site de l'étude avait fait l'objet d'une inspection dont les résultats étaient satisfaisants et que l'étude avait été réalisée conformément aux lignes directrices des BPC. L'étude a été considérée comme acceptable pour ce qui concerne l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et correctement conçues en termes de durées d'élimination et d'échantillonnage et de procédures d'administration des médicaments. Le CHMP a également noté la déclaration de conformité aux BPL en bio-analyse et a considéré que les méthodes analytiques étaient acceptables, correctement validées et semblent appropriées pour déterminer avec précision la concentration de loratadine et de décarboéthoxyloratadine

dans le plasma. Les prélèvements ont été traités correctement et des raisons plausibles ont été présentées pour la répétition des analyses. Le CHMP a par ailleurs jugé que le choix des variables pharmacocinétiques était pertinent pour cette étude et que les calculs pharmacocinétiques étaient correctement présentés. L'analyse statistique était décrite de façon appropriée et les méthodes d'évaluation statistique de cette étude de bioéquivalence étaient acceptables.

En ce qui concerne les résultats, le demandeur a fourni les paramètres pharmacocinétiques pour la loratadine et la décarboéthoxyloratadine, ainsi que toutes les concentrations plasmatiques individuelles, les variables pharmacocinétiques et les courbes individuelles. Au total, 30 événements indésirables après administration de la dose ont été mentionnés, dont 6 étaient probablement liés au traitement administré pendant l'étude, 11 peut-être liés, 2 liés de loin et 11 non liés. La plupart des événements indésirables ont été considérés comme légers et les plus couramment observés étaient des maux de tête (chez 8,8 % des sujets). En conclusion, l'étude présentée démontre la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 mg comprimés et le produit de référence pour l' $ASC_{0-t}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  de la loratadine, mais pas pour le paramètre  $C_{max}$ . Le demandeur a considéré qu'en raison de la forte variabilité intra-individuelle pour la loratadine, l'utilisation d'un IC plus étendu (0,75 à 1,33) se justifiait et que les différences de  $C_{max}$  n'ont pas d'effet clinique majeur sur l'utilisation de ce médicament chez l'homme. De plus, les résultats obtenus pour l' $ASC_{0-t}$ , l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$  de la décarboéthoxyloratadine démontraient la bioéquivalence. Le demandeur, prenant en compte l'absence de problèmes graves de sécurité ou d'efficacité, a donc conclu que la Loratadine Sandoz 10 peut être considérée comme efficace et sûre.

Le CHMP a pris note des données présentées et a déclaré que, conformément à l'actuelle ligne directrice (Questions et réponses relatives à la ligne directrice sur la biodisponibilité et la bioéquivalence CHMP/EWP/40326/06), la bioéquivalence doit être fondée de préférence sur les données du médicament parent, la loratadine, comme le confirme le tout dernier projet de ligne directrice sur la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Les données montraient que pour la loratadine, l'intervalle de confiance à 90 % pour la  $C_{max}$  est en dehors de l'intervalle d'acceptation prédéfini de 80 à 125 % (bien que les intervalles de confiance à 90 % pour l' $ASC_{0-t}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  étaient respectés). Conformément à la ligne directrice, un intervalle plus étendu peut être acceptable, mais uniquement s'il a été défini et justifié prospectivement et qu'il traite en particulier tout problème de sécurité ou d'efficacité pour les patients qui passent d'une formulation à l'autre. Une justification post hoc de l'élargissement de l'intervalle d'acceptation comme cela a été le cas pour l'étude SZ190/08 ne peut donc pas être acceptée. Le CHMP a conclu que la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 et le produit de référence n'a pas été suffisamment démontrée et a adopté une liste de questions en suspens, demandant au requérant de justifier davantage la bioéquivalence.

Le demandeur a souligné que la bioéquivalence avait été montrée pour le métabolite, qui est à l'origine de la plus grande part l'effet. Des explications détaillées sur les calculs statistiques et les méthodes bio-analytiques améliorées utilisées ont été présentées et de plus, le demandeur a expliqué que les propriétés pharmacocinétiques de la loratadine augmentaient sa variabilité intra-individuelle. Cet accroissement justifie soit une augmentation supplémentaire du nombre de sujets inclus dans l'étude, soit un élargissement des critères d'acceptation. Loratadine Sandoz 10 est utilisé pour le traitement de longue durée des allergies et le composé parent et le métabolite contribuent tous deux à l'efficacité clinique. Le traitement par des antagonistes  $H_1$  dans l'indication revendiquée nécessite des taux thérapeutiques de médicament suffisamment élevés sur une durée supérieure à 24 heures pour apporter un soulagement des symptômes et le demandeur argumente par conséquent que l'effet thérapeutique est mieux représenté par l'ASC de la loratadine non modifiée et du métabolite que par le pic de concentration du composé parent seul. De plus, la base de données de pharmacovigilance de Sandoz indique qu'il n'y a aucun problème non traité de sécurité ou d'efficacité pour Loratadine Sandoz 10.

Le CHMP a confirmé que la ligne directrice et le document Q&R (qui étaient valides et disponibles sur le site web de l'EMA au moment où le protocole de l'étude de bioéquivalence a été finalisé) précisent qu'un élargissement rétrospectif des critères d'acceptation pour les résultats de la  $C_{max}$  n'est pas autorisé. Par



conséquent, au vu des résultats obtenus dans l'étude originale, qui démontrent un coefficient de variation (CV) intra-individuelle de 41,2 % pour la  $C_{max}$ , un élargissement de l'intervalle de confiance aurait dû être prédéfini dans le protocole de l'étude de la seconde étude (justifiant tout problème de sécurité ou d'efficacité pour les patients qui passent d'une formulation à l'autre). Les arguments avancés par le demandeur, selon lesquels l'augmentation d'environ 5 % de la variabilité intra-individuelle de la  $C_{max}$  dans la seconde étude (CV de 46,4 %) justifie l'élargissement post-hoc des critères d'acceptation, ne peuvent être acceptés. Cette situation aurait dû être prévue et incluse dans le protocole de l'étude; par conséquent, le CHMP considère cela comme constituant une objection majeure. Les lignes directrices énoncent qu'«en principe, l'évaluation de la bioéquivalence doit être fondée sur des concentrations mesurées du composé parent. La raison à cela est que la  $C_{max}$  d'un composé parent est en général plus sensible que la  $C_{max}$  d'un métabolite pour déceler les différences de vitesse d'absorption entre différentes formulations». Le métabolite peut être utilisé seulement comme substitut, si le demandeur présente des arguments convaincants démontrant qu'il est impossible de mesurer de façon fiable le composé parent après une administration unique, ce qui n'est pas le cas pour la loratadine.

Le requérant a demandé une explication orale devant le comité, afin de discuter du résultat de l'évaluation du CHMP. L'hypothèse du demandeur de l'inactivité du composé parent n'a pas été acceptée, car l'activité absolue doit être prise en compte et non pas l'activité relative par rapport au métabolite. Pour pouvoir considérer le composé parent comme inactif, il aurait fallu que le niveau d'activité soit significativement plus faible. Les données disponibles montrent que le composé parent est mesurable, et doit par conséquent être mesuré, pour évaluer la bioéquivalence. Il a été conclu que tout argument en faveur de l'élargissement de l'intervalle d'acceptation doit être discuté prospectivement et exposé dans le protocole.

Alors que la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 et le produit de référence a été démontrée pour le métabolite actif, la bioéquivalence en ce qui concerne le composé parent n'a pas été démontrée. Conformément aux lignes directrices actuellement applicables, la bioéquivalence doit être démontrée pour le composé parent des produits génériques. En conséquence, les produits ne peuvent pas être considérés comme bioéquivalents et le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque de Loratadine Sandoz 10 est négatif. De plus, l'élargissement des intervalles de confiance doit être convenu prospectivement dans la conception de l'étude.

## **MOTIFS DE L'AVIS NÉGATIF**

Considérant que

- l'élargissement rétrospectif de l'intervalle de confiance n'est pas accepté conformément aux lignes directrices actuelles;
- la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 et le produit de référence n'a pas été démontrée pour le composé parent,

le rapport bénéfice-risque du générique Loratadine Sandoz 10 est de ce fait considéré comme étant négatif,

le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres dans lesquels le produit est actuellement autorisé, pour Loratadine Sandoz 10 et les dénominations associées (voir annexe I).

**ANNEXE III**

**CONDITIONS DE LA LEVÉE DES SUSPENSIONS DES AUTORISATIONS  
DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les autorités compétentes nationales, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché.

Le demandeur doit présenter les résultats d'une étude correctement planifiée, qui démontre la bioéquivalence entre Loratadine Sandoz 10 et le produit de référence conformément aux lignes directrices actuelles.