

## **I. MELLÉKLET**

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ALKALMAZÁSI MÓDOK,  
KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK LISTÁJA A  
TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Ausztria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Bulgária		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Cseh Köztársaság		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Dánia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Észtország		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Lomilan	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Finnország	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Franciaország		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Németország		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Görögország	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		TIRLOR	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Magyarország		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Loratadin Sandoz 10 mg tableta	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Olaszország		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Lettország		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Szlovénia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Litvánia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Lomilan	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Hollandia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Norvégia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Lengyelország		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Flonidan tab	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Portugália	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Románia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Szlovák Köztársaság		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Szlovénia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Hollandia	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Spanyolország	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Spanyolország		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>A termék törzskönyvezett neve</u>	<u>Hatásereősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Svédország	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Ausztria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Egyesült Királyság		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tabletta	Orális alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

### **AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A NEGATÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A LORATADINE SANDOZ 10 ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A loratadin a hisztamin antagonistája a H1-receptorokon (kompetitív és reverzibilis), így az allergiás tünetek enyhülését eredményezi. A loratadin egy erős, hosszú hatástartamú antihisztamin, amely igen nagy szelektivitással rendelkezik a hisztamin perifériás H1-receptorokra nézve, míg alacsony az affinitása a központi idegrendszerben (KIR) található H1-receptorokkal szemben, in vitro és in vivo körülmények között egyaránt. A hisztamin az allergiás reakció egyik fő mediátora. A loratadint már több, mint 10 éve használják a klinikai gyakorlatban allergiás rendellenességek, mint például a kötőhártya-gyulladás (konjunktivitisz), allergiás bőrgyulladás (atópiás dermatitisz), csalánkiütés (urtikária), asztma és anafilaxia (allergiás sokreakció) kezelésére. A Loratadine Sandoz 10 kért javallatai közé tartozik a szezonális és az egész éven át tartó szénanátha (allergiás rinitisz) tüneteinek enyhítése, valamint a krónikus csalánkiütés (urtikária) tüneteinek kezelése. A kérelmező a 2001. július 12-én Hollandiában kiadott forgalomba hozatali engedély alapján benyújtott egy Loratadine Sandoz és a kapcsolódó nevek 10 mg-os tablettáival kapcsolatos, ismételt eljárásra vonatkozó kérelmet. Mivel a biológiai egyenértékűséggel kapcsolatban felmerült komoly kifogások nem kerültek megoldásra, egy 29. cikk (4)-es bekezdés szerinti beterveztést kezdeményeztek, és az eljárást a CHMP elé utalták.

A dekarbo-etoxi-loratadin metabolitra vonatkozó  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{inf}$  és  $C_{max}$ -értékekre számított 90%-os konfidenciaintervallumok (KI) elfogadhatónak bizonyultak a 0,80-1,25-ös elfogadhatósági tartományban, de a loratadintabletták biológiai egyenértékűségének is az eredeti vegyületből származó adatokon kell alapulnia. De mivel az eredeti vegyület  $C_{max}$ - és  $AUC$ -értékeire vonatkozó 90%-os KI kívül esik a standard 0,80-1,25-ös elfogadhatósági kritériumon, a tiltakozásukat kifejező érintett tagállamok úgy ítélték meg, hogy a Loratadine Sandoz 10 és a referenciakészítmény közötti biológiai egyenértékűség nem tekinthető igazoltnak. Felkérték a kérelmezőt, hogy mutassa be a CHMP-nek az eredeti vegyületre vonatkozó, a benyújtott biológiai egyenértékűségi vizsgálatból származó adatokat, vagy megfelelően indokolja ezen adatok hiányát. A kérelmező úgy döntött, hogy új biológiai egyenértékűségi vizsgálatot végez és benyújtotta az ezzel kapcsolatos összes adatot. A biológiai egyenértékűségi vizsgálat egy vizsgálóhelyen történt, és randomizált elrendezésű, egyszeri adagolással végzett, nyílt típusú, laboratóriumi szempontból titkos, 2-szeresen keresztezett elrendezésű volt, amelynek során a Loratadine Sandoz 10 mg tablettát és a referencia loratadinkészítményt (Claritine, Schering-Plough) felszívódásának sebességét és mértékét vizsgálták éhomi állapotban (SZ190/08 jelű vizsgálat). 80 vizsgálati alanyt vontak be a vizsgálatba, majd véletlenszerűen besorolták őket a vizsgálati csoportok valamelyikébe. A kezelési fázisok között egy 21 napos kimosási időszak volt. A vizsgálati alanyoknak szájon át, egy 1x10 mg-os adagot adtak be tablettát formájában, és vért vettek tőlük a gyógyszer beadása előtt (0) és az adag bevétele után, meghatározott időközönként. A plazma loratadin- és dekarbo-etoxi-loratadin-koncentrációját folyadékromatográfiás módszerrel és tandem tömegspektrometriával határozták meg. A hitelesítési folyamatot részletesen ismertették, és a vizsgálatot, valamint a méréseket a helyes laboratóriumi gyakorlat alapelveinek, továbbá a nemzetközi szabályozás ajánlásainak és útmutatásainak megfelelően végezték. Nem észleltek klinikailag jelentős eltéréseket, továbbá az eredmények megerősítették, hogy nem következett be jelentős változás a vizsgálati alanyok egészségi állapotában. Az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg:  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  (elsődleges) és  $AUC_{\infty}$  maradványterület,  $t_{max}$ ,  $K_{e}$ ,  $t_{1/2}$  (másodlagos). Az  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  és  $C_{max}$ -értékek statisztikai paraméterként történő elemzése úgy történt, hogy mind az  $AUC$ -, mind a  $C_{max}$ -értékeket logaritmikusan transzformálták, majd azokon varianciaelemzést (ANOVA) végeztek. A parametrikus elemzéshez kiszámították a 90%-os konfidenciaintervallumot.

A CHMP megállapította, hogy a vizsgálóhelyet megfelelően ellenőrizték, és a vizsgálatot a helyes klinikai gyakorlat által megfogalmazott iránymutatások szerint végezték. A vizsgálatot elfogadhatónak ítélték meg a farmakokinetikai paraméterek számításával kapcsolatosan, és a vizsgálat kialakítását is megfelelőnek találták a kimosási és mintavételi időszakok, valamint a gyógyszerbeviteli eljárások tekintetében. A CHMP továbbá tudomásul vette azt a kijelentést, amely szerint a biológiai méréseket a helyes laboratóriumi gyakorlat

szerinti végezték, illetve a CHMP úgy ítélte meg, hogy az alkalmazott analitikai módszerek elfogadhatóak és megfelelően hitelesítettek, továbbá úgy tűnt, hogy ezek a módszerek képesek megfelelő pontossággal meghatározni a loratadin és dekarbo-etoxi-loratadin plazmakoncentrációját. A mintákat megfelelően kezelték, és a megismételt mérésekre elfogadható magyarázattal szolgáltak. A CHMP továbbá úgy ítélte meg, hogy a farmakokinetikai változók megválasztása megfelelő volt a jelen vizsgálat tekintetében, és a farmakokinetikai számítások bemutatása is megfelelően történt. A statisztikai elemzést megfelelően írták le, és a jelen biológiai egyenértékűségi vizsgálat statisztikai értékeléshez használt módszerek elfogadhatóak voltak.

Az eredményekkel kapcsolatban a kérelmező benyújtotta a loratadinra és a dekarbo-etoxi-loratadinra vonatkozó farmakokinetikai paramétereket, valamint az összes egyedi plazmakoncentrációt, farmakokinetikai változót és egyedi grafikont. Összesen 30, adagolás után jelentkező nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyek közül 6-ot valószínűleg összefüggésbe lehetett hozni a gyógyszeres kezeléssel, továbbá, 11 lehetséges, 2 távoli összefüggésben volt és 11 független volt attól. A nemkívánatos hatások zöme enyhének minősült, melyek közül a leggyakoribbnak a fejfájást (a vizsgálati alanyok 8,8%-ban) jelentették. Összefoglalva, a benyújtott vizsgálat igazolja a Loratadine Sandoz 10 mg tablettá biológiai egyenértékűségét a referenciakészítménnyel a loratadinra vonatkozó  $AUC_{0-t}$  és az  $AUC_{0-\infty}$  paraméterek tekintetében, de a  $C_{max}$ -ra vonatkozóan nem. A kérelmező úgy vélte, hogy az egyes vizsgálati alanyokban nagy ingadozást mutat a loratadin kérdéses paramétere, ezért indokolt a kiterjesztett konfidenciaintervallum (0,75-1,33) alkalmazása, továbbá a  $C_{max}$ -értékekben tapasztalható különbségek nem bírnak jelentős klinikai hatással a készítmény emberi felhasználásának vonatkozásában. Továbbá, a dekarbo-etoxi-loratadinra vonatkozó  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ - és  $C_{max}$ -eredmények bizonyították a biológiai egyenértékűséget. A kérelmező, figyelembe véve, hogy a biztonságossággal és hatásossággal kapcsolatban nem merültek fel súlyos aggályok, arra a megállapításra jutott, hogy a Loratadine Sandoz 10 hatásosnak és biztonságosnak minősíthető.

A CHMP tudomásul vette a benyújtott adatokat, és kijelentette, hogy a jelenlegi iránymutatással összhangban (a biológiai hasznosulással és biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos iránymutatásokra vonatkozó kérdések és válaszok, CHMP/EWP/40326/06) a biológiai egyenértékűségi vizsgálatnak lehetőség szerint az eredeti készítményre, jelen esetben a loratadinra vonatkozó adatokon kell alapulnia, amint ezt a legfrissebb biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos iránymutatás-tervezet (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) is megerősíti. Az adatok azt mutatták, hogy a loratadin esetében, a  $C_{max}$ -értékre vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallum az előre meghatározott 80-125%-os elfogadhatósági tartományon kívülre esik (bár az  $AUC_{0-t}$ - és az  $AUC_{0-\infty}$ -értékekre vonatkozó 90%-os konfidenciaintervallumot betartották). Az iránymutatás értelmében a kiterjesztett tartomány elfogadható, de csak abban az esetben, ha azt megfelelő indoklás mellett előre így határozzák meg, külön kitérve a biztonságossággal vagy hatásossággal kapcsolatos aggályokra olyan betegek vonatkozásában, akik váltanak az egyes készítmények között. Éppen ezért, az elfogadhatósági tartomány utólagos kiterjesztése a SZ190/08 jelű vizsgálatban nem elfogadható. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Loratadine Sandoz 10 és a referenciakészítmény közötti biológiai egyenértékűséget nem igazolták kellő mértékben, ezért a CHMP elfogadta a megoldatlan kérdések listáját, amelyben felszólítják a kérelmezőt, hogy további bizonyítékokkal támassza alá készítmény biológiai egyenértékűségét.

A kérelmező hangsúlyozta, hogy a fő hatásért felelős metabolit esetében bizonyították a biológiai egyenértékűséget. Benyújtották a statisztikai számítások részletes magyarázatát és a fejlettebb biológiai mérőmódszerek alkalmazásával nyert eredményeket, továbbá a kérelmező elmagyarázta, hogy a loratadin farmakokinetikája fokozta a szer egyes egyedekben mérhető ingadozását. Ez a fokozódás indokolhatja több vizsgálati alany bevonását a vizsgálatba, vagy az elfogadhatósági kritériumok kiterjesztését. A Loratadine Sandoz 10 a különböző allergiák hosszú távú kezelésére használatos szer, és a klinikai hatásosságához mind az eredeti vegyület, mind annak metabolitja hozzájárul. A H1-antagonistákkal végzett kezelés kért javallataihoz a tünetek enyhítése céljából szükséges a megfelelő terápiás gyógyszer szint 24 órán túli biztosítása, és a kérelmező ennek értelmében azzal érvelt, hogy a terápiás hatást legjobban a változatlan formájú loratadin és a metabolit AUC-értéke fejezi ki, nem pedig önmagában az eredeti vegyület



csúcskoncentrációja. Továbbá, a Sandoz farmakovigilanciái adatbázisa azt mutatja, hogy a Loratadine Sandoz 10-zel kapcsolatban nincsenek megoldatlan biztonságossági vagy hatásossági aggályok.

A CHMP megerősítette, hogy az iránymutatás és a kérdések és válaszok dokumentum (amelyek a biológiai egyenértékűségi vizsgálat vizsgálati tervének véglegesítésekor érvényesek és elérhetőek voltak az EMEA internetes honlapján) kimondják, hogy a  $C_{max}$ -eredmények elfogathatósági kritériumainak utólagos kiterjesztése nem megengedett. Ezért az eredeti vizsgálat során kapott eredmények tekintetében, amely a  $C_{max}$  egyéni belüli változékonysági együtthatójának 41,2 %-os értékét mutatta, a második vizsgálat (amely az egyes készítmények között váltó betegekkel kapcsolatos biztonságossági vagy hatásossági aggályokat tisztázza) vizsgálati tervében előre meg kellett volna határozni a konfidenciaintervallum kiterjesztését. Nem fogadható el a kérelmező által alkalmazott érvelés, miszerint a  $C_{max}$  egyes egyének belüli változékonysága 5%-kal növekedett a második vizsgálat során (46,4%-os változékonysági együttható), és ez indokolja azt, hogy az elfogathatósági kritériumokat utólagosan kiterjesztették. Ezt a helyzetet előre kellett volna látni és bele kellett volna foglalni a vizsgálati tervbe, ezért a CHMP úgy véli, hogy ez komoly kifogás tárgyát képezi. Az iránymutatások azt mondják ki, hogy „Általában véve, a biológiai egyenértékűségi vizsgálat értékelésének az eredeti vegyület mért koncentrációértékein kell alapulnia. Ennek az az oka, hogy az eredeti vegyület  $C_{max}$ -értéke a felszívódás sebességének tekintetében általában érzékenyebb az egyes készítmények közötti különbségek észlelésében, mint az egyik metabolit  $C_{max}$ -értéke. A metabolit helyettesítőként alkalmazható, de csak akkor, ha a kérelmező olyan meggyőző érveket mutat be, amelyek igazolják, hogy egyszeri adagolást követően nem lehetséges az eredeti vegyület szintjének megbízható mérése. Ám ez az állítás nem igaz a loratadinra.

A kérelmező a bizottság előtti szóbeli magyarázatra kért lehetőséget a CHMP általi értékelés kimenetelének megvitatása céljából. Nem fogadták el a kérelmező azon felvetését, miszerint az eredeti vegyület inaktív, mivel az abszolút aktivitást kell figyelembe venni, nem pedig a metabolithoz viszonyított aktivitáshányadost. Ahhoz, hogy az eredeti vegyületet inaktívnak minősítsék, az aktivitásának jelentősen alacsonyabbnak kellett volna lennie. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy az eredeti vegyület mérhető, ezért a biológiai egyenértékűség értékeléséhez meg is kell mérni. Arra a megállapításra jutottak, hogy az elfogathatósági tartomány kiterjesztésére vonatkozó bármilyen érvet előzetesen kell megvitatni és bele kell foglalni a vizsgálati tervbe.

Míg a Loratadine Sandoz 10 és a referenciakészítmény biológiai egyenértékűségét igazolták az aktív metabolit tekintetében, ez nem történt meg az eredeti vegyületre vonatkozóan. A jelenleg alkalmazandó iránymutatások értelmében a biológiai egyenértékűséget generikus készítmények esetében az eredeti vegyületre vonatkozóan kell igazolni. Ezért a készítmények nem tekinthetőek biológiailag egyenértékűnek, és a CHMP arra a megállapításra jutott, hogy a Loratadine Sandoz 10 haszon/kockázat aránya kedvezőtlen. Továbbá, a konfidenciaintervallumok kiterjesztéséről a vizsgálat tervezése során előzetesen kell megállapodni.

## **A NEGATÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA**

Mivel:

- a jelenlegi iránymutatások értelmében a konfidenciaintervallum utólagos kiterjesztése nem elfogadott,
- a Loratadine Sandoz 10 és a referenciakészítmény biológiai egyenértékűségét az eredeti vegyület tekintetében nem igazolták,

ezért a Loratadine Sandoz 10 generikus termék haszon/kockázat arányát kedvezőtlennek tartják,

a CHMP azt ajánlotta a Loratadine Sandoz 10 és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozóan, hogy az érintett tagállamokban tagadják meg a készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiadását, valamint azokban a tagállamokban, ahol a termék jelenleg engedélyezett, függesszék fel a forgalomba hozatali engedélyét.

### **III. MELLÉKLET**

#### **A FELFÜGGESZTETT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELOLDÁSÁNAK FELTÉTELEI**

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja(i) által teljesítésre kerüljenek az alábbi feltételek:

A kérelmezőnek be kell nyújtani egy megfelelően megtervezett vizsgálatot, amely az aktuális iránymutatásokkal összhangban igazolja a Loratadine Sandoz 10 és a referenciatermék közötti biológiai egyenértékűséget.