

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI  
SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI / TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI MEDICINALI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Compresa	Uso orale
Bulgaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Loratadin Sandoz	10 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica ceca		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Compresa	Uso orale
Estonia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Lomilan	10 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Francia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Compressa	Uso orale
Germania	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Germania		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Compressa	Uso orale
Grecia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		TIRLOR	10 mg	Compressa	Uso orale
Ungheria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Compressa	Uso orale
Italia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Compressa	Uso orale
Lettonia		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Compressa	Uso orale
Lituania		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Lomilan	10 mg	Compressa	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Paesi Bassi	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Compressa	Uso orale
Norvegia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Compressa	Uso orale
Polonia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Flonidan tab	10 mg	Compressa	Uso orale
Portogallo	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Compressa	Uso orale
Romania		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Compressa	Uso orale
Repubblica slovacca		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Compressa	Uso orale
Slovenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Paesi Bassi	Florin 10 mg tablete	10 mg	Compressa	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Spagna	Sandoz Farmacéutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Spagna		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Regno Unito		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Compresa	Uso orale

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE NEGATIVO**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LORATADINA SANDOZ 10 E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

La loratadina è un antistaminico che agisce sui recettori H1 (competitivi, reversibili) inducendo il miglioramento della sintomatologia allergica. La loratadina è un potente antistaminico a lunga durata d'azione che ha un'elevata selettività per gli H1-recettori dell'istamina periferici e una bassa affinità per gli H1-recettori del sistema nervoso centrale (SNC) in vitro o in vivo. L'istamina è un importante mediatore della reazione allergica. Nel contesto clinico, la loratadina viene utilizzata da oltre 10 anni nel trattamento dei disturbi allergici quali congiuntivite, dermatite atopica, orticaria, asma e anafilassi. Le indicazioni richieste per Loratadina Sandoz 10 erano il miglioramento dei sintomi associati alla rinite allergica stagionale e perenne e il trattamento dei sintomi dell'orticaria cronica. Il richiedente ha presentato una domanda per una procedura con uso ripetuto di Loratadina Sandoz 10 e denominazioni associate, compresse da 10 mg sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dai Paesi Bassi il 12 luglio 2001. Poiché sono rimaste irrisolte importanti obiezioni in tema di bioequivalenza, è stata avviata una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4 e la procedura è stata rimandata al CHMP.

L'intervallo di confidenza al 90% calcolato per i parametri  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  del metabolita desloratadina rientrava nei valori accettabili compresi tra 0,80 e 1,25, ma la bioequivalenza per le compresse di loratadina deve basarsi anche sui dati del composto progenitore e, poiché l'intervallo di confidenza al 90% di  $C_{max}$  e  $AUC$  del composto progenitore non rientrava nel criterio accettabile standard 0,80 - 1,25, gli Stati membri interessati che hanno sollevato le obiezioni ritenevano che la bioequivalenza tra Loratadina Sandoz 10 e il prodotto di riferimento non potesse essere stabilita. Al richiedente è stato chiesto di fornire al CHMP i dati del composto progenitore derivanti dallo studio di bioequivalenza presentato o di fornire giustificazioni soddisfacenti per la mancanza di tali dati. Il richiedente ha deciso di condurre un nuovo studio di BE ed ha presentato tutti i dettagli di uno studio di bioequivalenza crossover monocentrico, randomizzato, a dose singola, in aperto, in cieco per il laboratorio a 2 vie sul confronto della velocità e dell'entità di assorbimento di Loratadina Sandoz 10 mg compresse rispetto alla loratadina di riferimento (Clarityne di Schering-Plough) in condizioni di digiuno (Studio SZ190/08). Sono stati reclutati nello studio 80 partecipanti assegnati a caso ad un trattamento. Tra una fase del trattamento e l'altra si osservava un periodo di sospensione di 21 giorni e i pazienti ricevevano una singola dose orale sotto forma di 1 x compressa da 10 mg e il prelievo sanguigno veniva effettuato prima del dosaggio (0) e ad intervalli regolari post-dose. Le concentrazioni di loratadina e descarboetossiloratadina nel plasma sono state stabilite mediante cromatografia liquida con rilevamento MS-MS. La procedura di convalida è stata descritta in modo dettagliato e lo studio e le analisi sono state condotte in conformità ai principi della buona pratica di laboratorio come pure alle raccomandazioni regolatorie e linee guida internazionali. Non si osservavano anomalie significative dal punto di vista clinico e i risultati confermavano l'assenza di cambiamenti significativi dello stato di salute dei partecipanti. Sono stati stabiliti i seguenti parametri farmacocinetici:  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  (primario) e area residua  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$  (secondaria). Per quanto riguarda l'analisi dei parametri statistici di base di  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  e  $C_{max}$ , sia i valori  $AUC$  che  $C_{max}$  sono stati sottoposti all'analisi di varianza (ANOVA), successiva alla trasformazione logaritmica. Per l'analisi parametrica, si calcolava l'intervallo di confidenza al 90%.

Il CHMP ha tenuto conto del fatto che il centro sperimentale era stato sottoposto a controlli soddisfacenti e che lo studio era stato condotto secondo le linee guida della buona pratica clinica. Lo studio era considerato accettabile per la valutazione dei parametri farmacocinetici e correttamente progettato in termini di periodo di sospensione e di analisi del sangue e procedure di assunzione del farmaco. Il CHMP ha anche tenuto conto della dichiarazione in merito alla conformità alla buona pratica di laboratorio nella bio-analisi ed ha considerato che i metodi di analisi sono accettabili e correttamente convalidati e che sembrano sufficienti per stabilire con precisione la concentrazione di loratadina e descarboetossiloratadina nel plasma. I campioni sono stati gestiti in modo adeguato e sono state presentate motivazioni plausibili per la ripetizione delle analisi. Il CHMP ha anche considerato che la scelta delle variabili farmacocinetiche era adeguata per questo

studio e che il calcolo farmacocinetico è stato presentato correttamente. L'analisi statistica è stata descritta adeguatamente e i metodi per la valutazione statistica di questo studio di bioequivalenza erano accettabili.

Per quanto riguarda i risultati, il richiedente ha fornito i parametri farmacocinetici per la loratadina e la descarboetossiloratadina come pure tutte le singole concentrazioni plasmatiche, le variabili farmacocinetiche e i singoli grafici. Sono stati segnalati in totale 30 eventi avversi post-dose, di cui 6 eventi avversi erano probabilmente associati al trattamento in studio, 11 forse associati, 2 lontanamente associati e 11 non associati. La maggior parte degli eventi avversi era considerata di grado lieve e l'effetto più comunemente segnalato era la cefalea (8,8% dei partecipanti). In conclusione, lo studio presentato dimostra la bioequivalenza di Loratadina Sandoz compresse da 10 mg al prodotto di riferimento per i valori  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$  della loratadina, ma non per il parametro  $C_{max}$ . Il richiedente considerava che, vista l'ampia variabilità intra-individuale della loratadina, l'uso di un CI più ampio (0,75 – 1,33) era giustificato e che le differenze del  $C_{max}$  non hanno effetti clinici importanti sull'uso del prodotto nell'uomo. Inoltre, i risultati dell' $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{max}$  della descarboetossiloratadina dimostravano la bioequivalenza. Il richiedente, tenendo conto dell'assenza di problemi seri di sicurezza o di efficacia, ha quindi concluso che Loratadina Sandoz 10 può essere considerata efficace e sicura.

Il CHMP ha tenuto conto dei dati presentati e ha dichiarato che, secondo l'attuale linea guida, (Domande e risposte sulla linea guida per la biodisponibilità e la bioequivalenza CHMP/EWP/40326/06), la bioequivalenza deve basarsi preferibilmente sui dati del farmaco progenitore, la loratadina, come si conferma nel più recente progetto di linea guida sulla bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). I dati hanno dimostrato che per la loratadina, l'intervallo di confidenza al 90% per il  $C_{max}$  non rientra nei valori accettabili prestabiliti dell'80-125% (anche se gli intervalli di confidenza al 90% per l' $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  sono stati rispettati). In base alla linea guida, un intervallo più ampio potrebbe essere accettabile ma solo se definito e giustificato in prospettiva, cercando di gestire in particolare eventuali problemi di sicurezza o di efficacia per i pazienti che passano da una formulazione all'altra. Una giustificazione post hoc per ampliare i valori accettabili come quella fatta per lo studio SZ190/08 non può, pertanto, essere accettata. Il CHMP ha stabilito che la bioequivalenza tra Loratadina Sandoz 10 ed il prodotto di riferimento non è stata sufficientemente dimostrata ed ha adottato un elenco di questioni non risolte, chiedendo al richiedente di comprovare ulteriormente la bioequivalenza.

Il richiedente ha sottolineato il fatto che era stata dimostrata la bioequivalenza del metabolita, responsabile dell'effetto principale. Sono state fornite spiegazioni dettagliate dei calcoli statistici e dei migliori metodi bio-analitici usati e inoltre il richiedente ha spiegato che le proprietà farmacocinetiche della loratadina aumentavano la sua variabilità intra-individuale. Questo aumento giustifica un ulteriore aumento dei partecipanti allo studio oppure un ampliamento dei criteri accettabili. Loratadina Sandoz 10 viene impiegata per il trattamento a lungo termine delle allergie e sia il composto progenitore che il metabolita contribuiscono alla sua efficacia clinica. Il trattamento con  $H_1$  – antagonisti per l'indicazione richiesta necessita di livelli farmacologici terapeutici sufficienti per un periodo superiore alle 24 ore al fine di garantire il miglioramento dei sintomi e il richiedente ha, quindi, sostenuto che l'effetto terapeutico è meglio rappresentato dall' $AUC$  della loratadina invariata e del metabolita piuttosto che dalla concentrazione di picco del solo composto progenitore. Inoltre, il database di farmacovigilanza Sandoz indica che non ci sono problemi di sicurezza o efficacia non gestiti per Loratadina Sandoz 10.

Il CHMP ha confermato che la linea guida e il documento sulle domande e le risposte (che erano validi e disponibili sul sito web dell'EMA al momento in cui è stato ultimato il protocollo per lo studio di bioequivalenza) dichiarano che l'ampliamento retrospettivo dei criteri accettabili per i risultati  $C_{max}$  non è consentito. Pertanto, in considerazione dei risultati ottenuti dallo studio originale, che dimostrano un CV intra-individuale del 41,2% per il  $C_{max}$ , avrebbe dovuto essere prestabilito un ampliamento dell'intervallo di confidenza nel protocollo sperimentale del secondo studio (giustificando eventuali problemi di sicurezza o efficacia per i pazienti che passano da una formulazione all'altra). Le argomentazioni di cui si è avvalso il richiedente secondo cui l'aumento di circa il 5% della variabilità intra-individuale del  $C_{max}$  nel secondo studio (CV del 46,4%) giustificerebbe l'ampliamento post-hoc dei criteri accettabili non possono essere



accettate. Questa situazione avrebbe dovuto essere prevista e inclusa nel protocollo di studio e quindi il CHMP ritiene questa un'obiezione importante. Le linee guida dichiarano che "in linea di principio, la valutazione della bioequivalenza deve basarsi sulle concentrazioni misurate del composto progenitore. Il motivo è che il  $C_{max}$  di un composto progenitore è solitamente più sensibile per rilevare differenze tra le formulazioni nella velocità di assorbimento rispetto al  $C_{max}$  di un metabolita". Il metabolita può essere usato come surrogato solo se il richiedente presenta argomentazioni convincenti che dimostrino che non è possibile misurare in modo attendibile il composto progenitore dopo una singola somministrazione, cosa che non si può dire della loratadina.

Il richiedente ha richiesto una spiegazione orale davanti al comitato per discutere dell'esito della valutazione del CHMP. L'ipotesi del richiedente secondo cui il composto progenitore è inattivo non è stata accettata perché è necessario tenere conto dell'attività assoluta piuttosto che del rapporto dell'attività a confronto con il metabolita. Per ritenere inattivo il composto progenitore, sarebbe stato necessario un livello di attività significativamente più basso. I dati disponibili mostrano che il composto progenitore è misurabile e quindi deve essere misurato per valutare la bioequivalenza. Si concludeva che qualsiasi argomentazione per l'ampliamento dei valori accettabili deve essere discussa in prospettiva e deve riflettersi nel protocollo.

Mentre la bioequivalenza tra Loratadina Sandoz 10 e il prodotto di riferimento è stata dimostrata per il metabolita attivo, la bioequivalenza relativa al composto progenitore non è stata dimostrata. Secondo le linee guida attualmente vigenti, la bioequivalenza deve essere dimostrata per il composto progenitore per i medicinali generici. Per questo motivo, i prodotti non possono essere considerati bioequivalenti e il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Loratadina Sandoz 10 è sfavorevole. Inoltre, l'ampliamento degli intervalli di confidenza deve essere concordato in prospettiva nel disegno di studio.

## **MOTIVI DEL PARERE NEGATIVO**

Considerando che

- l'ampliamento retrospettivo dell'intervallo di confidenza non è accettabile in base alle attuali linee guida,
- la bioequivalenza tra Loratadina Sandoz 10 e il prodotto di riferimento non è stata dimostrata per il composto progenitore,

il rapporto rischi/benefici della Loratadina Sandoz 10 generica è ritenuto quindi sfavorevole,

il CHMP ha raccomandato il rifiuto della concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri interessati e la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri in cui è attualmente autorizzato il prodotto, per Loratadina Sandoz 10 e denominazioni associate (cfr. Allegato I).

**ALLEGATO III**

**CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLE SOSPENSIONI DELLE AUTORIZZAZIONI  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità competenti nazionali, coordinate dallo Stato membro di riferimento, dovranno garantire che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio soddisfino le seguenti condizioni:

Il richiedente deve presentare i risultati di uno studio correttamente programmato che dimostri la bioequivalenza tra Loratadina Sandoz 10 e il prodotto di riferimento in conformità alle attuali linee guida.