

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMŲ, VARTOJIMO
BŪDŲ IR PAREIŠKĖJŲ / RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>ES / EEE valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletė	Gerti
Bulgarija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletė	Gerti
Čekijos Respublika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletė	Gerti
Danija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletė	Gerti
Estija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Lomilan	10 mg	Tabletė	Gerti
Suomija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletė	Gerti
Prancūzija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletė	Gerti

<u>ES / EEE valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Vokietija	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Vokietija		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tabletė	Gerti
Graikija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		TIRLOR	10 mg	Tabletė	Gerti
Vengrija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tabletė	Gerti
Italija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletė	Gerti
Latvija		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovėnija	Lomilan 10 mg tabletės	10 mg	Tabletė	Gerti
Lietuva		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Lomilan	10 mg	Tabletė	Gerti
Nyderlandai	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletė	Gerti

<u>ES / EEE</u> <u>valstybē narē</u>	<u>Rinkodaros teisēs</u> <u>turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinē</u> <u>forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Norvegija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletē	Gerti
Lenkija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Flonidan tab	10 mg	Tabletē	Gerti
Portugālija	Sandoz Farmacēutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tabletē	Gerti
Rumunija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimete	10 mg	Tabletē	Gerti
Slovākijas Respublika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletē	Gerti
Slovēnija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nyderlandai	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletē	Gerti
Ispanija	Sandoz Farmacēutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Ispanija		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletē	Gerti

<u>ES / EEE valstybē narē</u>	<u>Rinkodaros teisēs turētojas</u>	<u>Pareiškējas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinē forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Švedija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletē	Gerti
Jungtinē Karalystē	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Jungtinē Karalystē		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tabletē	Gerti

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR NEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA LORATADINE SANDOZ 10 IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDA) MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Loratadinas yra histamino H1-receptorių antagonistas (konkurencinis, grįžtamojo veikimo), kuris slopina alergijos simptomus. Loratadinas yra stiprus, ilgai veikiantis antihistaminas, pasižymintis dideliu selektyvumu periferiniams histamino H1-receptoriams ir mažu giminingumu H1-receptoriams centrinėje nervų sistemoje *in vitro* ir *in vivo*. Histaminas – svarbiausias alerginių reakcijų mediatorius. Klinikinėje praktikoje loratadinas jau daugiau kaip 10 metų vartojamas tokiems alerginiams sutrikimams gydyti kaip konjunktyvitas, atopinis dermatitas, dilgėlinė, astma ir anafilaksija. Numatytos Loratadine Sandoz 10 indikacijos buvo su sezoniniu ir nuolatiniu alerginiu rinitu susijusių simptomų slopinimas ir lėtinės dilgėlinės simptomų gydymas. Pareiškėjas pateikė paraišką pakartotinei savitarpio pripažinimo procedūrai inicijuoti dėl Loratadine Sandoz 10 ir susijusių pavadinimų vaistų, tiekiamų kaip 10 mg tabletės, remiantis 2001 m. liepos 12 d. Nyderlandų suteikta rinkodaros teise. Kadangi pagrindinės nepritario priežastys dėl biologinio lygiavertiškumo išliko, pagal 29 straipsnio 4 dalį buvo inicijuotas kreipimasis ir procedūra perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Apskaičiuoti metabolito deskarboetoksiloratadino ploto po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos (angl. AUC_{0-t}), ploto po kreive nuo nulio iki begalybės (angl. AUC_{inf}) ir didžiausios koncentracijos plazmoje 90 proc. pasikliautinieji intervalai tilpo 0,80–1,25 priimtino diapazone, tačiau loratadino tablečių biologinis lygiavertiškumas turėtų būti paremtas ir duomenimis apie pirminį junginį, o kadangi didžiausios koncentracijos plazmoje ir ploto po kreive 90 proc. pasikliautinieji intervalai netilpo į standartinį 0,80–1,25 priimtino diapazoną, prieštaraujančios suinteresuotos valstybės narės nusprendė, kad Loratadine Sandoz 10 ir referencinio vaistinio preparato biologinis lygiavertiškumas nebuvo įrodytas. Pareiškėjo paprašyta CHMP pateikti duomenis apie pirminį junginį iš biologinio lygiavertiškumo tyrimo arba įtikinamą šių duomenų nebuvimo paaiškinimą. Pareiškėjas nusprendė atlikti naują biologinio lygiavertiškumo tyrimą ir pateikė išsamius vienacentrio, atsitiktinės imties, vienos dozės, atviro, laboratorinio, aklo, dviejų laikotarpių kryžminio biologinio lygiavertiškumo tyrimo, kuriame buvo lyginamas Loratadine Sandoz 10 mg tablečių ir referencinio loratadino preparato („Schering-Plough“ bendrovės gaminamo Clarityne) absorbcijos greitis ir apimtis tiriamiesiems nevalgius, duomenis (tyrimas Nr. SZ190/08). Tyrime dalyvavo 80 tiriamųjų, kuriems gydymas paskirtas atsitiktiniu būdu. Tarp gydymo fazių buvo 21 dienos trukmės „išplovimo“ laikotarpis, ir tiriamiesiems skirta vienkartinė vaisto dozė – viena 10 mg tabletė. Kraujo mėginiai buvo imami prieš vaisto suvartojimą (0) ir reguliariai po to. Loratadino ir deskarboetoksiloratadino koncentracijos plazmoje nustatytos skysčių chromatografijos su dvigubu masių spektrometru metodu. Patvirtinimo procesas buvo smulkiai aprašytas, o tyrimas ir analizės atliktos pagal geros laboratorinės praktikos principus bei tarptautines rekomendacijas ir gaires. Kliniškai reikšmingų anomalijų nenustatyta, o rezultatai patvirtino, jog tiriamieji nepatyrė jokių reikšmingų sveikatos būklės pokyčių. Nustatyti šie farmakokinetiniai parametrai: plotas po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ir didžiausia koncentracija plazmoje (svarbiausi), bei plotas po kreive nuo nulio iki begalybės, likutinis plotas, laikas, per kurį susidaro didžiausia vaisto koncentracija, kinetinė energija ir pusinės eliminacijos laikas (antraeiliai). Kalbant apie esminę statistinę ploto po kreive nuo nulio iki begalybės, ploto po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ir didžiausios koncentracijos plazmoje parametru analizę, plotams po kreive ir didžiausiai koncentracijai plazmoje po logaritminės transformacijos buvo pritaikyta dispersinė analizė (ANOVA). Parametrinei analizei buvo apskaičiuotas 90 proc. pasikliautinis intervalas.

CHMP pažymėjo, kad tyrimų centre atlikta tinkama inspekcija, ir kad tyrimas atliktas vadovaujantis geros klinikinės praktikos gairėmis. Tyrimas laikytas priimtiniu farmakokinetiniams parametrams nustatyti ir tinkamai suplanuotu „išplovimo“ laikotarpio, mėginių ėmimo laikotarpių ir vaisto vartojimo procedūrų atžvilgiu. CHMP taip pat atsižvelgė į atitikties geros laboratorinės praktikos principams atliekant bioanalizę sertifikatai ir pareiškė, kad taikyti analitiniai metodai yra priimtini ir tinkamai patvirtinti bei atrodo esą tinkami tikslioms loratadino ir deskarboetoksiloratadino koncentracijoms plazmoje nustatyti. Mėginiai buvo

tvarkomi tinkamai. Pateiktos įtikinamos pakartotinės analizės atlikimo priežastys. CHMP taip pat manė, kad farmakokinetiniai kintamieji šiam tyrimui buvo parinkti tinkamai, ir kad farmakokinetiniai skaičiavimai pateikti teisingi. Tinkamai aprašyta statistinė analizė ir taikyti priimtini šio biologinio lygiavertiškumo tyrimo statistinio vertinimo metodai.

Kalbant apie rezultatus, pareiškėjas nurodė loratadino ir deskarboetoksiloratadino farmakokinetinius parametrus bei individualias koncentracijas plazmoje, farmakokinetinius kintamuosius ir individualias kreives. Iš viso pranešta apie 30 nepageidaujamų reiškinių po dozės suvartojimo, iš kurių 6 tikriausiai buvo susiję su bandomuoju gydymu, 11 – galbūt susiję, 2 – šiek tiek susiję ir 11 – nesusiję. Dauguma nepageidaujamų reiškinių laikyti nestipriais, dažniausiai buvo pranešama apie galvos skausmus (8,8 proc. tiriamųjų). Daroma išvada, kad pateiktas tyrimas įrodo Loratadine Sandoz 10 mg tablečių biologinį lygiavertiškumą referenciniam vaistiniam preparatui loratadino ploto po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ir ploto po kreive nuo nulio iki begalybės, bet ne didžiausios koncentracijos plazmoje atžvilgiu. Pareiškėjas manė, jog dėl didelio loratadino koncentracijų kintamumo tiriamųjų kraujo plazmoje pateisinama naudoti platesnį pasikliautinąjį intervalą (0,75–1,33), o didžiausios koncentracijos plazmoje skirtumai neturi didelio klinikinio poveikio vaistinio preparato vartojimui žmonėms gydyti. Be to, gauti deskarboetoksiloratadino ploto po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos, ploto po kreive nuo nulio iki begalybės ir didžiausios koncentracijos plazmoje parametrai parodė biologinį lygiavertiškumą. Todėl pareiškėjas, atsižvelgdamas į tai, kad nebuvo nustatyta rimtų saugumo ar veiksmingumo problemų, padarė išvadą, kad Loratadine Sandoz 10 galima laikyti veiksmingu ir saugiu vaistu.

CHMP atsižvelgė į pateiktus duomenis ir pareiškė, kad, remiantis dabartinėmis gairėmis (Klausimai ir atsakymai dėl biologinio įsisavinamumo ir biologinio lygiavertiškumo gairių CHMP/EWP/40326/06), biologinį lygiavertiškumą pageidautina grįsti duomenimis apie pirminį vaistą – loratadiną, kaip patvirtinama naujausių biologinio lygiavertiškumo gairių projekte (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Red. 1). Duomenys parodė, kad didžiausios loratadino koncentracijos plazmoje 90 proc. pasikliautinis intervalas netelpa į iš anksto nustatytą 80–125 proc. priimtimumo diapazoną (nors ploto po kreive nuo nulio iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ir ploto po kreive nuo nulio iki begalybės 90 proc. pasikliautinieji intervalai atitiko reikalavimus). Remiantis gairėmis, platesnis intervalas gali būti priimtinas, bet tik tuo atveju, kai jis iš anksto apibrėžiamas ir pagrindžiamas, atsižvelgiant, visų pirma, į saugumo ar veiksmingumo problemas, galinčias iškilti pacientams, kuriems skiriamas kita vaisto forma. Todėl vėlesnis priimtimumo kriterijų išplėtimas, padarytas tyrimo Nr. SZ190/08 atveju, yra nepriimtinas. CHMP padarė išvadą, kad Loratadine Sandoz 10 ir referencinio vaistinio preparato biologinis lygiavertiškumas nebuvo pakankamai įrodytas, ir parengė neišspręstų klausimų sąrašą ir paprašė pareiškėjo pateikti papildomų biologinio lygiavertiškumo įrodymų.

Pareiškėjas pabrėžė, kad metabolito, kuris yra atsakingas už vaisto pagrindinį poveikį, biologinis lygiavertiškumas įrodytas. Buvo pateikti išsamūs statistinių skaičiavimų paaiškinimai ir tyrime taikyti patobulinti bioanalizės metodai. Pareiškėjas taip pat paaiškino, kad loratadino farmakokinetika padidino loratadino koncentracijų kintamumą tiriamųjų kraujo plazmoje. Šis padidėjimas pateisina didesnio tiriamųjų skaičiaus įtraukimą į tyrimą arba priimtimumo kriterijų išplėtimą. Loratadine Sandoz 10 vartojamas ilgalaikiam alergijų gydymui, ir tiek pirminis junginys, tiek metabolitas turi įtakos klinikiniam veiksmingumui. Gydant indikacijoje numatytus sutrikimus H₁-antagonistais, pakankama terapinė vaisto koncentracija kraujo plazmoje turi išlikti ilgiau kaip 24 valandas, kad simptomai susilpnėtų, todėl pareiškėjas įrodinėjo, kad terapinį poveikį geriausiai atspindi nepakitusio loratadino ir metabolito plotas po kreive, o ne vien pirminio junginio didžiausia koncentracija plazmoje. Be to, „Sandoz“ farmakologinio budrumo duomenų bazėje nurodoma, kad neišspręstų Loratadine Sandoz 10 saugumo ar veiksmingumo problemų nėra.

CHMP patvirtino, jog gairėse ir klausimų ir atsakymų dokumente (kurie galiojo ir buvo prieinami EMEA interneto svetainėje, kai buvo baigtas rengti biologinio lygiavertiškumo tyrimo protokolas) nurodoma, kad gautos didžiausios koncentracijos plazmoje priimtimumo kriterijų atgaline data plėsti negalima. Todėl,

atsižvelgiant į pirminio tyrimo rezultatus, kurie parodė 41,2 proc. didžiausios koncentracijos tiriamųjų kraujo plazmoje variacijos koeficientą, padidintas pasikliautinis intervalas turėjo būti iš anksto apibrėžtas antrojo tyrimo protokole (pateisinant bet kokias saugumo ar veiksmingumo problemas, galinčias iškilti pacientams, kuriems paskiriama kita vaisto forma). Pareiškėjo argumentai, kad didžiausios koncentracijos kintamumo tiriamųjų kraujo plazmoje padidėjimas 5 proc. antrajame tyrime (46,4 proc. variacijos koeficientas) pateisina vėlesnį priimtumo kriterijų išplėtimą, negali būti priimti. Ši situacija turėjo būti numatyta ir įtraukta į tyrimo protokolą, todėl CHMP laiko tai esminiu prieštaravimu. Gairėse nustatyta, kad „Iš principo biologinio lygiavertiškumo įvertinimas turi būti paremtas išmatuotomis pirminio junginio koncentracijomis. Taip yra todėl, kad paprastai didžiausia pirminio junginio koncentracija plazmoje yra jautresnė nei didžiausia metabolito koncentracija plazmoje nustatant absorbcijos greičio skirtumus tarp preparato formų“. Metabolitą galima naudoti kaip pakaitalą tik tuo atveju, kai pareiškėjas pateikia įtikinamų argumentų, kad neįmanoma patikimai išmatuoti pirminio junginio didžiausios koncentracijos plazmoje po vienos dozės suvartojimo, tačiau loratadino atveju taip nėra.

Pareiškėjas paprašė leisti pateikti komitetui žodinį paaiškinimą, kad galėtų aptarti CHMP vertinimo rezultatus. Pareiškėjo prielaida, kad pirminis junginys yra neaktyvus, nebuvo priimta, kadangi būtina atsižvelgti į absoliutų aktyvumą, o ne į aktyvumo santykį, palyginti su metabolitu. Norint laikyti pirminį junginį neaktyviu, jo aktyvumas turėtų būti žymiai mažesnis. Turimi duomenys rodo, kad pirminis junginys yra išmatuojamas, todėl jis turi būti matuojamas, siekiant įvertinti biologinį lygiavertiškumą. Padaryta išvada, kad bet kokie argumentai dėl priimtumo diapazono išplėtimo turi būti aptarti iš anksto ir įtraukti į protokolą.

Nors Loratadine Sandoz 10 ir referencinio vaistinio preparato biologinis lygiavertiškumas buvo įrodytas veikliojo metabolito atžvilgiu, biologinis lygiavertiškumas pirminio junginio atžvilgiu įrodytas nebuvo. Remiantis šiuo metu galiojančiomis gairėmis, vertinant generinius vaistinius preparatus, turi būti įrodytas pirminių junginių biologinis lygiavertiškumas. Todėl vaistiniai preparatai negali būti laikomi biologiškai lygiaverčiais, ir CHMP padarė išvadą, kad Loratadine Sandoz 10 naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Be to, pasikliautinių intervalų išplėtimas tyrimo plane turi būti numatomas iš anksto.

NEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDIMAS

Kadangi

- pasikliautinojo intervalo atgalinis išplėtimas pagal dabartines gaires yra negalimas,
- Loratadine Sandoz 10 ir referencinio vaistinio preparato biologinis lygiavertiškumas pirminio junginio atžvilgiu nebuvo įrodytas,

generinio vaistinio preparato Loratadine Sandoz 10 naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu ir

CHMP rekomendavo nesuteikti Loratadine Sandoz 10 ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) rinkodaros teisių suinteresuotose valstybėse narėse ir sustabdyti jų rinkodaros teisės galiojimą valstybėse narėse, kur šis vaistinis preparatas šiuo metu yra patvirtintas vartoti.

III PRIEDAS

RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PANAIKINIMO SĄLYGOS

Referencinės valstybės narės koordinuojamos nacionalinės kompetingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojas (-i) įvykdytų šią sąlygą:

pareiškėjas turi pateikti pagal dabartines gaires teisingai suplanuoto tyrimo, įrodančio Loratadine Sandoz 10 ir referencinio vaistinio preparato biologinį lygiavertiškumą, rezultatus.