

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU, STIPRUMU, LIETOŠANAS VEIDU, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJU/REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Lomilan	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma</u> <u>iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Vācija	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Vācija		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		TIRLOR	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Latvija		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Lomilan	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma</u> <u>iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Norvēģija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Flonidan tab	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	LORATADIN SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nīderlande	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Sandoz Farmacêutica, Lda. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Spānija		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Reģistrācijas apliecības</u> <u>ipašnieks</u>	<u>Pieteikuma</u> <u>iesniedzējs</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Zviedrija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austrija		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Apvienotā Karaliste		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN NEGATĪVĀ ATZINUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LORATADINE SANDOZ 10 UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Loratadīns ir histamīna antagonists pie H1 receptoriem (konkurējošs, atgriezenisks), kas izraisa alerģisko simptomu mazināšanos. Loratadīns ir spēcīgs, ilgstošas darbības prethistamīna līdzeklis ar augstu selektivitāti pret perifēriskiem histamīna H1 receptoriem un zemu afinitāti pret H1 receptoriem centrālā nervu sistēmā (CNS) *in vitro* un *in vivo*. Histamīns ir nozīmīgs alerģisko reakciju mediators. Klīniskajā praksē loratadīns lietots vairāk nekā 10 gadu alerģisku traucējumu, piemēram, konjunktivīta, atopiska dermatīta, nātrenes, astmas un anafilakses, ārstēšanai. Plānotā *Loratadine Sandoz 10* indikācija bija ar sezonālo un HRONISKO alerģisko rinītu saistīto simptomu mazināšana un hroniskas nātrenes simptomu ārstēšana. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pieteikumu *Loratadine Sandoz 10* un radniecīgo nosaukumu zāļu 10 mg tablešu atkārtotas lietošanas procedūrai, pamatojoties uz Nīderlandē 2001. gada 12. jūlijā izsniegto reģistrācijas apliecību. Tā kā būtiski iebildumi par bioekvivalenci palika neatrisināti, tika uzsākta pārskatīšanas procedūra saskaņā ar 29. panta 4. punktu un to nosūtīja CHMP.

Aprēķinātais deSkarboetoksiloratadīna metabolīta 90 % ticamības intervāls AUC_{0-t} , AUC_{inf} un C_{max} bija 0,80 – 1,25 pieņemamības diapazonā, bet loratadīna tablešu bioekvivalence jābalsta arī uz pamatsavienojuma datiem, un tā kā 90% ticamības intervāls pamatsavienojuma C_{max} (maksimālā koncentrācija) un AUC (zemlīknes laukums) bija ārpus standarta 0,80–1,25 pieņemamības diapazona, iebilstošās iesaistītās dalībvalstis uzskatīja, ka *Loratadine Sandoz 10* un atsaucēs zāļu bioekvivalenci nav iespējams apstiprināt. Pieteikuma iesniedzējam tika izteikts lūgums iesniegt CHMP informāciju par pamatsavienojumu no iesniegtā bioekvivalences pētījuma vai sniegt apmierinošu pamatojumu, kādēļ šādu datu nav. Pieteikuma iesniedzējs nolēma veikt jaunu bioekvivalences pētījumu un iesniedza pilnīgu informāciju, kas iegūta viena centra, nejaušinātā, vienreizējas devas, atklātā, laboratorijai maskētā divu virzienu krustotā bioekvivalences pētījumā, kurā salīdzināts *Loratadine Sandoz 10* mg tablešu un atsaucēs loratadīna (*Schering-Plough* ražotā *Clarityne*) uzsūkšanās ātrums un apjoms tukšā dūšā (pētījums SZ190/08). Pētījumā tika iesaistīti 80 cilvēki, kuri tika iedalīti ārstēšanas grupās pēc nejaušības principa. Ārstēšanas fāzes tika atdalītas ar 21 dienu ilgu zāļu izdalīšanās periodu no organisma un cilvēki saņēma vienreizēju iekšķīgu devu pa 1x10 mg tabletei, asins paraugus ņēma pirms zāļu lietošanas (0) un ar regulāriem starplaikiem pēc zāļu lietošanas. Loratadīna un deskarboetoksiloratadīna koncentrāciju plazmā noteica ar s šķidrums hromatogrāfijas metodi, izmantojot MS-MS metodi. Validācijas process tika sīki aprakstīts, un pētījums un analīzes tika veiktas saskaņā ar labas laboratoriskās prakses principiem, kā arī starptautiskiem normatīviem ieteikumiem un vadlīnijām. Klīniski nozīmīgas novirzes nekonstatēja un rezultāti apstiprināja, ka nav vērojamas nozīmīgas pētījuma dalībnieku veselības stāvokļa pārmaiņas. Noteica šādus farmakokinētiskos parametrus: AUC_{0-t} , C_{max} (primāri) un AUC_{∞} atlieku laukumu, t_{max} , K_e , $t_{1/2}$ (sekundāri). Attiecībā uz pamata statistisko parametru AUC_{∞} , AUC_t un C_{max} analīzi, gan AUC , gan C_{max} vērtības tika pakļautas variāciju analīzei (ANOVA) pēc logaritmiskās transformācijas. Veicot parametru analīzi, aprēķināja 90 % ticamības intervālu.

CHMP atzīmēja, ka pētījuma centrs ir pietiekami pārbaudīts un ka pētījums ir veikts atbilstoši labas klīniskās prakses vadlīnijām. Pētījumu uzskatīja par pieņemamu farmakokinētikas parametru aprēķināšanai un tas bija pareizi plānots attiecībā uz zāļu izvades periodu no organisma, paraugu ņemšanas laikiem un zāļu lietošanas procedūru. CHMP atzīmēja arī atbilstību labas laboratoriskās prakses principiem, veicot bioanalīzi, un uzskatīja, ka analītiskās metodes ir pieņemamas un atbilstoši validētas un šķiet atbilstošas, lai precīzi noteiktu loratadīna un deskarboetoksiloratadīna koncentrāciju plazmā. Paraugi ir apstrādāti pareizi un analīzes atkārtotai norādīti pamatoti iemesli. CHMP arī uzskatīja, ka farmakokinētikas mainīgo raksturlielumu izvēle ir atbilstoša šim pētījumam un ka farmakokinētiskie aprēķini ir prezentēti pareizi. Statistiskā analīze ir aprakstīta atbilstoši un statistiskās novērtēšanas metodes šim bioekvivalences pētījumam bija pieņemamas.

Attiecībā uz rezultātiem pieteikuma iesniedzējs sniedza informāciju par loratadīna un deskarboetoksiloratadīna farmakokinētikas parametriem, kā arī to koncentrāciju plazmā, farmakokinētikas

mainīgajiem raksturlielumiem un individuālus grafikus. Kopumā tika ziņots par 30 blakusparādību gadījumiem pēc zāļu lietošanas, sešos gadījumos blakusparādības bija iespējami saistītas ar pētījuma ārstēšanu, 11 gadījumos – varbūtēji saistītas, divos gadījumos – attāli saistītas un 11 gadījumos – nesaistītas. Lielāko daļu blakusparādību uzskatīja par vieglām un visbiežāk tika ziņots par galvassāpēm (8,8 % cilvēku). Tātad iesniegtais pētījums pierāda *Loratadine Sandoz* 10 mg tablešu bioekvivalenci ar atsaucēs zālēm attiecībā uz loratadīna AUC_{0-t} un $AUC_{0-\infty}$, bet ne uz C_{max} parametru. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka lielās loratadīna variabilitātes dēļ vienam pacientam ir pamatota plašāka ticamības intervāla (0,75–1,33) izmantošana un C_{max} atšķirībām nav būtiskas klīniskas ietekmes uz šo zāļu lietošanu cilvēkiem. Bioekvivalence pierādīta arī deskarboetoksiloratadīna AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} rezultātiem. Tā kā nebija nopietnu bažu par drošumu vai iedarbīgumu, pieteikuma iesniedzējs secināja, ka *Loratadine Sandoz 10* var uzskatīt par efektīvām un nekaitīgām zālēm.

CHMP pieņēma zināšanai prezentētos datus un norādīja, ka saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām (vadlīnijas CHMP/EWP/40326/06 „Jautājumi un atbildes par biopieejamību un bioekvivalenci”) bioekvivalenci vēlamā pamatā ar datiem par pamatsavienojumu, loratadīnu, kas apstiprināts arī jaunākajā bioekvivalences vadlīnijas projektā (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1). Dati liecināja, ka loratadīnam 90 % ticamības intervāls C_{max} vērtībai ir ārpus iepriekš noteiktajām pieņemamības robežām 80–125% (lai gan tika ievērots 90 % ticamības intervāls AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$). Saskaņā ar vadlīnijām var būt pieņemams plašāks intervāls, bet tikai tad, ja tas ir prospektīvi definēts un pamatots, īpaši novēršot visas nekaitīguma vai iedarbīguma bažas pacientiem, kam terapija tiek mainīta uz citu zāļu formu. Tādēļ *post hoc* pamatojums pieņemamības diapazona paplašināšanai, kāds tika veikts pētījumam SZ190/08, nav pieņemams. CHMP secināja, ka *Loratadine Sandoz 10* un atsaucēs zāļu bioekvivalence nav pietiekami pierādīta un izveidoja risināmo jautājumu sarakstu, pieprasot pieteikuma iesniedzējam iesniegt papildu bioekvivalences pierādījumus.

Pieteikuma iesniedzējs uzsvēra, ka bioekvivalence ir pierādīta metabolītam, kas nosaka galveno iedarbību. Tika iesniegts detalizēts skaidrojums par statistiskiem aprēķiniem un izmantotajām uzlabotajām bioanalītiskajām metodēm, turklāt pieteikuma iesniedzējs paskaidroja, ka loratadīna farmakokinētika palielināja tā variabilitāti vienam cilvēkam. Šis palielinājums pamato gan papildu palielinājumu pētījumā iekļautajiem cilvēkiem, gan pieņemamības diapazona paplašināšanu. *Loratadine Sandoz 10* lieto ilgstošai alerģiju ārstēšanai un klīnisko efektivitāti nosaka gan pamatsavienojums, gan metabolīts. Lai iecerētās indikācijas gadījumā veiktu ārstēšanu ar H1-antagonistiem un atvieglotu simptomus, ilgāk nekā 24 stundas jānodrošina pietiekams terapeitisks zāļu līmenis, tādēļ pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka terapeitisko iedarbību vislabāk atspoguļo nemainīts loratadīna un metabolīta AUC rādītājs nevis tikai pamatsavienojuma maksimālā koncentrācija. Turklāt *Sandoz* farmakovigilances datu bāze liecina, ka *Loratadine Sandoz 10* nepastāv neatrisinātas nekaitīguma vai iedarbīguma bažas.

CHMP apstiprināja, ka vadlīnijas un jautājumu un atbilžu dokuments (kas bija spēkā un pieejami EMEA tīmekļa vietnē bioekvivalences pētījuma protokola izveides laikā) norāda, ka retrospektīva pieņemamības diapazona paplašināšana C_{max} rezultātiem nav pieļaujama. Tādēļ, ņemot vērā oriģinālajā pētījumā iegūtos rezultātus, kas liecina par C_{max} variāciju koeficientu vienam cilvēkam 41,2 %, ticamības intervāla paplašināšana būtu jādefinē iepriekš otrā pētījuma protokolā (pamatojot nekaitīguma vai iedarbīguma apsvērumus pacientiem, kam terapija nomainīta uz citu zāļu formu). Pieteikuma iesniedzēja izmantotie argumenti, ka C_{max} variabilitātes palielināšanās vienam cilvēkam par aptuveni 5 % otrajā pētījumā (variāciju koeficients 46,4 %) attaisno *post-hoc* pieņemamības diapazona paplašināšanu, nav pieņemami. Šī situācija bija jāparedz iepriekš un jāiekļauj pētījuma protokolā, tādēļ CHMP uzskata, ka tas ir būtisks iebildums. Vadlīnijās norādīts, ka „principā bioekvivalences vērtējums jābalsta uz noteikto pamatsavienojuma koncentrāciju, jo pamatsavienojuma C_{max} parasti ir jutīgāks raksturlielums uzsūkšanās ātruma atšķirību konstatēšanai starp zāļu formām nekā metabolīta C_{max} ”. Metabolītu var izmantot kā surogātmērķi tikai tad, ja pieteikuma iesniedzējs prezentē pārliecinošus argumentus, kas pierāda, ka nav iespējams ticami noteikt pamatsavienojumu pēc vienreizējas lietošanas, bet loratadīna gadījumā tā nav.

Pieteikuma iesniedzējs lūdza iespēju sniegt mutvārdu skaidrojumu komitejai, lai apspriestu CHMP vērtējuma iznākumu. Pieteikuma iesniedzēja pieņēmums, ka pamatsavienojums ir neaktīvs, netika akceptēts, jo jāņem

vērā absolūtā aktivitāte, nevis aktivitātes attiecība salīdzinājumā ar metabolītu. Lai uzskatītu pamatsavienojumu par neaktīvu, aktivitātes līmenim būtu jābūt nozīmīgi zemākam. Pieejamie dati liecina, ka pamatsavienojums ir nosakāms, tādēļ jāveic tā mērījumi, lai novērtētu bioekvivalenci. Tika secināts, ka argumenti par pieņemamības diapazona paplašināšanu jāapspriež prospektīvi un jāatspoguļo protokolā.

Lai gan bioekvivalence starp *Loratadine Sandoz 10* un atsauces zālēm aktīvajam metabolītam ir pierādīta, pamatsavienojuma bioekvivalence nav pierādīta. Saskaņā ar pašlaik spēkā esošo vadlīniju ģenērisko zāļu gadījumā bioekvivalence jāpierāda pamatsavienojumam. Tādēļ zāles nevar uzskatīt par bioekivalentām, un *CHMP* secināja, ka *Loratadine Sandoz 10* ieguvuma un riska attiecība ir nelabvēlīga. Turklāt vienošanās par ticamības intervālu paplašināšanu jāpanāk prospektīvi pētījumā plānošanas laikā.

NEGATĪVĀ ATZINUMA PAMATOJUMS

Tā kā

- retrospektīva ticamības intervāla paplašināšana saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām nav pieņemama,
- *Loratadine Sandoz 10* un atsauces zāļu bioekvivalence pamatsavienojumam nav pierādīta,

tādēļ tiek uzskatīts, ka ģenēriskā *Loratadine Sandoz 10* ieguvuma un riska attiecība ir nelabvēlīga,

CHMP ieteica atteikt reģistrācijas apliecību izsniegšanu iesaistītajās dalībvalstīs un pārtraukt *Loratadine Sandoz 10* un radniecīgo nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) reģistrācijas apliecību darbību dalībvalstīs, kurās zāles pašlaik ir reģistrētas.

III PIELIKUMS

NOSACĪJUMI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IEROBEŽOJUMU ATCELŠANAI

Valstu atbildīgām iestādēm atsauces dalībvalsts vadībā jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks(-i) izpilda šādus nosacījumus:

pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz pareizi plānota pētījuma rezultāti, kas pierāda *Loratadine Sandoz 10* un atsauces zāļu bioekvivalenci saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām.