

ANNEX I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, APPLIKANTI / DETENTURI TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Awstrija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		Lictyn 10 mg – Pillolaten	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Bulgarija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Loratadin Sandoz	10 mg	Pillola	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Pillola	Użu orali
Id-Danimarka	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Pillola	Użu orali
L-Estonja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Lomilan	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Finlandja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Pillola	Użu orali
Franza		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Ġermanja	Sandoz Pharmaceuticals		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Pillola	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
	GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Il-Ġermanja		10 mg TABLETTEN			
Il-Greċja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		TIRLOR	10 mg	Pillola	Użu orali
L-Ungerija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Pillola	Użu orali
L-Italja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Latvja		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Is-Slovenja	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Litwanja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Lomilan	10 mg	Pillola	Użu orali
L-Olanda	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Pillola	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
In-Norveġja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Polonja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Flonidan tab	10 mg	Pillola	Użu orali
Il-Portugall	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Pillola	Użu orali
Ir-Rumanija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Pillola	Użu orali
Ir-Repubblika Slovakka		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Pillola	Użu orali
Is-Slovenja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere L-Olanda	Florin 10 mg tablete	10 mg	Pillola	Użu orali
Spanja	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Spanja		LORATADINA GENPRIL 10 mg COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Pillola	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Iżvezja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl L-Awstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Pillola	Użu orali
Ir-Renju Unit	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Ir-Renju Unit		LORATADINE 10 mg TABLETS	10 mg	Pillola	Użu orali

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI NEGATTIVA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' LORATADINE SANDOZ 10 U ISMIJET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Il-loratadina (loratadine) hija antagonist tal-istamina f'siti tar-riċetturi H1 (kompetittivi, reversibbli) li twassal għas-solljiev ta' sintomi allergiċi. Il-loratadina hija antistaminiku qawwi u taħdem għal żmien twil li għandha selettività għolja għal riċetturi H1 tal-istamini periferiċi u affinità baxxa għal riċetturi H1 fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) *in vitro* jew *in vivo*. L-istamina hija medjatur importanti tar-reazzjoni allergiċa. Fil-kuntest kliniku, il-loratadina ntużat għal aktar minn għaxar snin fit-trattament ta' mard allergiċu bħal konguntivite, dermatite atopika, urtikarja, ażma, u anafilassi. L-indikazzjonijiet imfittxija għal Loratadine Sandoz 10 kienu s-solljiev minn sintomi assoċjati ma' rinite allergiċa staġjonali u perenni u t-trattament tas-sintomi tal-urtikarja kronika. L-Applikant issottometta applikazzjoni għal proċedura ta' użu ripetut tal-pilloli ta' 10 mg ta' Loratadine Sandoz 10 u ismijiet assoċjati, fuq il-bażi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq mogħtija mill-Olanda fit-12 ta' Lulju 2001. Minhabba li oġġezzjonijiet kbar dwar il-bijoeqwivalenza baqgħu ma ssolvewx, ingħata bidu għal referenza tal-Artikolu 29(4) u l-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP.

L-intervall ta' kunfidenza (CI) ikkalkulat ta' 90% għall-parametri AUC_{0-t}, AUC_{inf} u C_{max} għall-metaboliat deskarboetossiloratadina (descarboethoxyloratadine) kienu fil-valuri aċċettabbli ta' 0.80 u 1.25, iżda l-bijoeqwivalenza għall-pilloli ta' loratadina għandha tkun ibbażata wkoll fuq dejta tal-kompost oriġinali (parent compound) u minhabba li s-CI ta' 90% għal C_{max} u AUC tal-kompost oriġinali kienu barra mill-kriterju standard ta' aċċetazzjoni ta' 0.80 - 1.25, l-Istati Membri kkonċernati li oġġezzjonaw qiesu li l-bijoeqwivalenza bejn Loratadine Sandoz 10 u l-prodott ta' referenza ma setgħetx tiġi stabbilita. L-Applikant intalab jipprovdli lis-CHMP d-dejta tal-kompost oriġinali mill-istudju ta' bijoeqwivalenza pprezentat jew jipprovdli ġustifikazzjonijiet sodisfaċenti għan-nuqqas ta' din id-dejta. L-Applikant iddeċieda li jagħmel studju ġdid ta' bijoeqwivalenza u ssottometta d-dettalji kollha ta' studju ta' bijoeqwivalenza crossover monoċentriku, każwali, b'doża waħda, bit-tikketta mikxufa u mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat f'laboratorju li qabbel ir-rata u l-ammont ta' assorbiment tal-pilloli ta' 10 mg Loratadine Sandoz mal-loratadina ta' referenza (Clarityne ta' Schering-Plough) f'kundizzjonijiet ta' sawm (Studju SZ190/08). Għall-istudju ntgħażlu 80 persuna li każwalment ingħataw trattament. Bejn fażi tat-trattament u oħra kienu ġie osservat perjodu ta' sospensjoni (washout) ta' 21 jum u s-sugġetti ngħataw doża orali waħda f'forma ta' pillola 1 x 10 mg u ttiehed kampjun tad-demem qabel id-dożaġġ (0) u f'intervalli regolari wara d-doża. Il-konċentrazzjonijiet tal-loratadina u d-deskarboetossiloratadina fil-plażma ġew stabbiliti permezz ta' analiżi ta' kromatografija likwida b'identifikazzjoni MS-MS. Il-proċess ta' konvalida kien deskritt fid-dettall u l-istudju u l-analiżijiet saru f'konformità mal-prinċipji ta' Prattika tajba ta' laboratorju (GLP) kif ukoll ma' rakkomandazzjonijiet u linji gwida regolatorji internazzjonali. Ma ġewx osservati anomaliji sinifikanti mill-lat kliniku u r-riżultati kkonfermaw in-nuqqas ta' bidliet sinifikanti fil-kundizzjoni tas-saħħa tas-sugġetti. Ġew iddeterminati il-parametri farmakokinetiċi li ġejjin: AUC_{0-t}, C_{max} (primarju) u zona residwa AUC_∞, t_{max}, K_e, t_{1/2} (sekondarja). Rigward l-analiżi tal-parametri statistiċi ta' bażi ta' AUC_∞, AUC_t u C_{max}, iż-żewġ valuri AUCs u C_{max} kienu soġġetti għall-analiżi ta' varjanza (ANOVA), skont il-bidla logaritmika. Għall-analiżi parametrika, ġie kkalkulat l-intervall ta' kunfidenza ta' 90%.

Is-CHMP nnota li s-sit tal-istudju ġie spezzjonat b'mod sodisfaċenti u li l-istudju sar skont il-linji gwida ta' prassi klinika tajba (GCP). L-istudju tqies aċċettabbli għall-istima ta' parametri farmakokinetiċi u mfassal kif xieraq f'termini ta' perjodu ta' sospensjoni, ta' teħid ta' kampjuni u l-proċeduri tat-teħid tal-medicina. Is-CHMP nnota wkoll id-dikjarazzjoni dwar il-konformità mal-GLP fil-bijoeqwivalenza u kkunsidra li l-metodi analitiċi huma aċċettabbli u konvalidati kif jixraq u jidhru adegwati sabiex tkun determinata b'mod eżatt il-konċentrazzjoni ta' loratadina u deskarboetossiloratadina fil-plażma. Il-kampjuni ġew ġestiti b'mod xieraq u ġew ipprezentati raġunijiet plawżibbli għar-ripetizzjoni tal-analiżi. Is-CHMP kkunsidra wkoll li l-għażla ta' varjabbli farmakokinetiċi kienet adegwata għal dan l-istudju u li l-kalkolu farmakokinetiku ġie pprezentat kif jixraq. L-analiżi statistika kienet deskritta b'mod adegwat, u l-metodi għall-valutazzjoni statistika ta' dan l-istudju ta' bijoeqwivalenza kienu aċċettabbli.

Rigward ir-rizultati, l-Applikant ipprova l-parametri farmakokinetiċi għal-loratadina u għad-deskarboetossiloratadina kif ukoll il-konċentrazzjonijiet individwali kollha tal-plażma, il-varjabbli farmakokinetiċi u l-grafici individwali. B'kollox ġew irrapportati 30 avveniment avversi ta' wara d-doża, b'6 avvenimenti avversi relatati probabbilment mat-trattament tal-istudju, 11 possibbilment relatati, 2 fit li xejn relatati u 11 mhux relatati. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti avversi tqiesu żgħar u l-aktar wiehed li ġie rrapportat kien l-uġiġħ ta' ras (8.8% tas-suġġetti). B'konklużjoni għal dan, l-istudju pprezentat juri l-bijoeqwivalenza tal-pilloli ta' 10 mg ta' Loratadine Sandoz mal-prodott ta' referenza għal AUC_{0-t} u $AUC_{0-\infty}$ tal-loratadina, iżda mhux għall-parametru C_{max} . L-Applikant ikkunsidra li minhabba d-differenzi kbar ta' loratadina bejn is-suġġetti, l-użu ta' CI usa' (0,75 – 1,33) kien iġġustifikat, u li d-differenzi f' C_{max} ma għandhomx effett kliniku kbir fuq l-użu ta' dan il-prodott fuq il-bnedmin. Barra minn hekk, ir-rizultati għal AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ u C_{max} tad-deskarboetossiloratadina wrew bijoeqwivalenza. L-Applikant, wara li qies in-nuqqas ta' thassib serju dwar is-sigurtà jew l-effikaċja, għaldaqstant ikkonkluda li Loratadine Sandoz 10 jista' jitqies bħala effikaċi u sigur.

Is-CHMP nnota d-dejta pprezentata u ddikjara li skont il-linja gwida attwali (Mistoqsijiet u Twegibiet dwar il-Linja gwida tal-Bijodisponibbiltà u tal-Bijoeqwivalenza CHMP/EWP/40326/06), il-bijoeqwivalenza preferibbilment għandha tkun ibbażata fuq dejta għall-medicina oriġinali, il-loratadina, kif ikkonfermat fl-abbozz tal-linja gwida l-aktar reċenti dwar il-bijoeqwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Id-dejta wriet li għal-loratadina, l-intervall ta' kunfidenza ta' 90% għal C_{max} huwa barra l-valuri aċċettabbli prestabbiliti ta' 80-125% (għalkemm l-intervall ta' kunfidenza ta' 90% għal AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ġew rispettati). Skont il-linja gwida, intervall usa' jista' jkun aċċettabbli, diment li jkun definit u ġġustifikat b'mod prospettiv, u bl-indirizzar b'mod partikolari ta' kwalunkwe thassib rigward is-sigurtà jew l-effikaċja għal pazjenti li jkunu qalbu minn formulazzjoni għal oħra. Għaldaqstant ġustifikazzjoni *post hoc* għat-twessigh tal-valuri aċċettabbli kif sar għall-istudju SZ190/08 ma tistax tkun aċċettata. Is-CHMP kkonkluda li l-bijoeqwivalenza bejn Loratadine Sandoz 10 u l-prodott ta' referenza ma ntwerietx biżżejjed u adotta Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti, li jitolbu lill-Applikant sabiex jissostanzja aktar il-bijoeqwivalenza.

L-Applikant enfazizza li ntweriet bijoeqwivalenza tal-metabolita, li huwa responsabbli għall-effett ewlieni. Ġew ipprovduti spjegazzjonijiet dettaljati tal-kalkoli statistiċi u tal-metodi bjoanalitiċi mtejba użati u barra minn hekk, l-Applikant spjega li l-proprietajiet farmakokinetiċi tal-loratadina ziedu l-varjabbiltà tagħha bejn l-individwi. Din iż-żieda tiġġustifika zieda oħra ta' suġġetti inkluzi fl-istudju jew twessigh tal-kriterji ta' aċċettabbli. Loratadine Sandoz 10 jintuża għat-trattament fit-tul ta' allergiji u l-kompost oriġinali kif ukoll il-metabolita jikkontribwixxu għall-effikaċja klinika. It-trattament bl-antagonisti tal- H_1 għall-indikazzjoni mixtieqa teħtieġ livelli tal-medicina terapewtiċi biżżejjed għal perjodu ta' aktar minn 24 siegħa sabiex tipprovdri solljiev mis-sintomi u għalhekk, l-Applikant argumenta li l-effett terapewtiku huwa rrapprezentat l-aħjar mill-AUC tal-loratadina invarjata u mill-metabolita aktar milli mill-konċentrazzjoni massima ta' kompost oriġinali waħdu. Barra minn hekk, id-database tal-farmakoviġilanza ta' Sandoz tindika li m'hemmx thassib ta' sigurtà jew ta' effikaċja li ma ġiex indirizzat għal Loratadine Sandoz 10.

Is-CHMP kkonferma li l-Linja gwida u d-dokument ta' Mistoqsijiet u Twegibiet (li kienu validi u disponibbli fuq is-sit tal-EMA fiz-żmien meta l-protokoll għall-istudju ta' bijoeqwivalenza kien finalizzat) jiddikjaraw li mhuwiex permess twessigh retrospectiv tal-kriterji aċċettabbli għal rizultati C_{max} . Għalhekk, fid-dawl tar-rizultati li nkisbu mill-istudju oriġinali, li juru CV bejn l-individwi ta' 41.2% għal C_{max} , twessigh tal-intervall ta' kunfidenza kellu jkun definit minn qabel fil-protokoll ta' studju tat-tieni studju (li jiġġustifika kwalunkwe thassib ta' sigurtà jew effikaċja għal pazjenti li qalbu minn formulazzjoni għal oħra). L-argumenti użati mill-Applikant li ż-żieda ta' madwar 5% fil-varjabbiltà bejn l-individwi ta' C_{max} fit-tieni studju (CV ta' 46.4%) tiġġustifika t-twessigh *post hoc* tal-kriterji aċċettabbli ma tistax tkun aċċettata. Din is-sitwazzjoni kellha tkun prevista u inkluzi fil-protokoll ta' studju u s-CHMP għalhekk jikkunsidra li din hija oġġezzjoni importanti. Il-linji gwida jiddikjaraw li "Fil-prinċipju, l-evalwazzjoni tal-bijoeqwivalenza għandha tkun ibbażata fuq konċentrazzjonijiet imkejla tal-kompost oriġinali. Ir-raġuni għal dan hija li C_{max} ta' kompost oriġinali huwa normalment aktar sensitiv biex jiskopri differenzi bejn il-formulazzjonijiet fir-rata ta' assorbiment milli C_{max} ta' metabolita". Il-metabolita jista' jintuża bħala sostitut biss jekk l-Applikant

jippreżenta argumenti konvinċenti li juru li mhux possibbli li wiehed ikejjel b'mod affidabbli l-kompost oriġinali wara għotja unika, li mhux il-każ għal-loratadina.

L-Applikant talab spjegazzjoni orali quddiem il-kumitat sabiex jiddiskuti r-rizultat tal-valutazzjoni tas-CHMP. Is-suppożizzjoni tal-Applikant li l-kompost oriġinali mhuwiex attiv ma kinitx aċċettata, minhabba li għandha tiġi kkunsidrata l-attività assoluta, aktar milli l-proporzjon tal-attività mqabbel mal-metabolita. Biex il-kompost oriġinali jkun meqjus mhux attiv, kien ikun meħtieġ livell aktar baxx ta' attività. Id-dejta disponibbli turi li l-kompost oriġinali jista' jitkejjel, u għalhekk għandu jitkejjel, sabiex wiehed jivvaluta l-bijoeqwivalenza. Għie konkluz li kwalunkwe argument għat-twessigh tal-valuri aċċettabbli għandu jkun diskuss b'mod prospettiv, u rifless fil-protokoll.

Filwaqt li l-bijoeqwivalenza bejn Loratadine Sandoz 10 u l-prodott ta' referenza ntweriet għall-metabolita attiv, il-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-kompost oriġinali ma ntwerietx. Skont il-linji gwida eżistenti applikabbli, il-bijoeqwivalenza għandha tintwera għall-kompost oriġinali għal prodotti ġeneriċi. Għaldaqstant, il-prodotti ma jistgħux jitqiesu bijoekwivalenti u s-CHMP kkonkluda li l-benefiċċju-riskju ta' Loratadine Sandoz 10 huwa negattiv. Barra minn hekk, it-twessigh tal-intervalli ta' kunfidenza għandu jkun miftiehem b'mod prospettiv fit-tfassil tal-istudju.

RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI NEGATTIVA

Billi

- it-twessigh retrospettiv tal-intervall ta' kunfidenza skont il-linji gwida eżistenti mhuwiex aċċettat,

- il-bijoeqwivalenza bejn Loratadine Sandoz 10 u l-prodott ta' referenza għall-kompost oriġinali ma ntwerietx,

għaldaqstant, il-benefiċċju-riskju ta' Loratadine Sandoz 10 ġeneriku huwa meqjus negattiv,

is-CHMP rrakkomanda r-rifjut tal-ghoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istati Membri kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istati Membri fejn il-prodott huwa fil-preżent awtorizzat, għal Loratadine Sandoz 10 u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

**KUNDIZZJONIJIET GHAT-TNEHHIJA TAS-SOSPENSJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, ghandhom jizguraw li l-kundizzjonijiet li ghejjin jigu ssodisfati mid-Detentur(i) tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

L-Applikant ghandu jippreżenta r-rizultati ta' studju ppjanat kif xieraq li juri l-bijoekwivalenza bejn Loratadine Sandoz 10 u l-prodott ta' referenza skont il-linji gwida ezistenti.