

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE GENEESMIDDELEN,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS/HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Loratadin Sandoz	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Tsjechië		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Estland		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Lomilan	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Duitsland		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		TIRLOR	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Hongarije		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Letland		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenië	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Lomilan	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u> <u>EU/EER</u>	<u>Houder van de</u> <u>vergunning voor het in de</u> <u>handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische</u> <u>vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Polen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Flonidan tab	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º – Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovenië		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederland	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Spanje		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u> <u>EU/EER</u>	<u>Houder van de</u> <u>vergunning voor het in de</u> <u>handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische</u> <u>vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Oostenrijk		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Verenigd Koninkrijk		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN NEGATIEF ADVIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LORATADINE SANDOZ 10 EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Loratadine is een antagonist van histamine op de H₁-receptorplaatsen (competitief, reversibel) die leidt tot verlichting van allergische verschijnselen. Loratadine is een krachtig, langwerkend antihistaminicum met *in vitro* of *in vivo* een sterke selectiviteit voor perifere histamine H₁-receptoren en een lage affiniteit voor H₁-receptoren in het centrale zenuwstelsel (CZS). Histamine is een belangrijke mediator van de allergische reactie. In de klinische setting wordt loratadine al meer dan 10 jaar gebruikt bij de behandeling van allergische aandoeningen als conjunctivitis, atopische dermatitis, urticaria, astma en anafylaxie. De aangevraagde indicaties voor Loratadine Sandoz 10 waren de verlichting van symptomen gerelateerd aan seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis en de behandeling van de symptomen van chronische urticaria. De aanvrager diende een aanvraag in voor een herhaalde procedure voor Loratadine Sandoz 10 en aanverwante namen, 10mg-tabletten op basis van de door Nederland op 12 juli 2001 verleende handelsvergunning. Omdat belangrijke bezwaren inzake bio-equivalentie onopgelost bleven, werd een verwijzing volgens artikel 29, lid 4 in gang gezet en werd de procedure naar het CHMP verwezen.

Het berekende 90 %-betrouwbaarheidsinterval voor de AUC_{0-t}, AUC_{inf} en C_{max} voor de metaboliet descarbo-ethoxyloratadine viel binnen het acceptatiebereik van 0,80 – 1,25, maar bio-equivalentie voor loratadinetabletten moet ook worden gebaseerd op gegevens voor de moederverbinding. Omdat het 90 %-betrouwbaarheidsinterval voor C_{max} en AUC van de moederverbinding buiten het acceptatiecriterium van 0,80 – 1,25 viel, waren de betrokken lidstaten die bezwaar aantekenden van mening dat bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentiemiddel niet kon worden vastgesteld. De aanvrager werd verzocht aan het CHMP uit het overgelegde bio-equivalentieonderzoek gegevens over de moederverbinding te verstrekken of een bevredigende verantwoording te geven voor het ontbreken van deze gegevens. De aanvrager besloot een nieuw bio-equivalentieonderzoek uit te voeren en legde alle bijzonderheden over van een met één dosis in één centrum uitgevoerd gerandomiseerd, open label-, voor het laboratorium geblindeerd tweevoudig cross-overonderzoek naar bio-equivalentie. In dit onderzoek werden bij proefpersonen in nuchtere toestand de snelheid en mate van absorptie van Loratadine Sandoz 10mg-tabletten vergeleken met het referentiemiddel loratadine (Clarityne van Schering-Plough) (onderzoek SZ190/08). In het onderzoek werden 80 proefpersonen opgenomen die willekeurig bij een behandeling werden ingedeeld. De behandelphasen werden gescheiden door een wash-outperiode van 21 dagen en de proefpersonen kregen een enkelvoudige orale dosis toegediend als een 1 x 10 mg-tablet; voorafgaand aan de toediening (0) en met regelmatige tussenpozen na toediening van de dosis werden er bloedmonsters afgenomen. De plasmaconcentraties van loratadine en descarbo-ethoxyloratadine werden bepaald door middel van vloeistofchromatografie met vloeistof MS-MS-detectie. Het validatieproces werd uitvoerig beschreven en het onderzoek en de analyses werden uitgevoerd zowel overeenkomstig de GLP-principes als volgens internationale wettelijke aanbevelingen en richtsnoeren. Er werden geen klinisch significante afwijkingen waargenomen en de resultaten bevestigden dat zich geen aanzienlijke veranderingen in de gezondheidstoestand van de proefpersonen voordeden. De volgende farmacokinetische parameters werden bepaald: AUC_{0-t}, C_{max} (primair) en AUC_∞ restoppervlak, t_{max}, K_e, t_{1/2} (secundair). Met betrekking tot de basale statistische parameteranalyse van AUC_∞, AUC_t en C_{max}, werden de waarden voor beide AUC's en C_{max}, na logaritmische transformatie, onderworpen aan variantieanalyse (ANOVA). Voor parametrische analyse werd het 90 %-betrouwbaarheidsinterval berekend.

Het CHMP merkte op dat inspectie van de onderzoekslocatie naar tevredenheid was verlopen en dat het onderzoek overeenkomstig GCP-richtsnoeren werd uitgevoerd. Het onderzoek werd aanvaardbaar geacht voor de schatting van farmacokinetische parameters en was correct opgezet in termen van wash-out, perioden voor monsterafname en procedures voor geneesmiddelinname. Het CHMP nam ook kennis van de verklaring betreffende naleving van GLP inzake bioanalyse en was van oordeel dat de analytische methoden aanvaardbaar en voldoende gevalideerd zijn en toereikend lijken om de concentratie van loratadine en descarbo-ethoxyloratadine in plasma nauwkeurig te bepalen. De monsters werden op adequate wijze

behandeld en er werden plausibele redenen gegeven voor herhaling van de analyses. Het CHMP was ook van mening dat de keuze van de farmacokinetische variabelen geschikt was voor dit onderzoek en dat de farmacokinetische berekening correct werd gepresenteerd. De statistische analyse werd adequaat beschreven en de methoden voor statistische beoordeling van dit bio-equivalentieonderzoek waren aanvaardbaar.

Met betrekking tot de resultaten legde de aanvrager de farmacokinetische parameters over voor loratadine en descarbo-ethoxyloratadine evenals alle afzonderlijke plasmaconcentraties, farmacokinetische variabelen en afzonderlijke grafieken. In totaal werden 30 ongewenste voorvallen na dosistoediening gemeld, waarvan 6 ongewenste voorvallen waarschijnlijk gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling, 11 mogelijk gerelateerd, 2 waarschijnlijk niet gerelateerd en 11 niet gerelateerd. De meeste ongewenste voorvallen werden als licht beoordeeld en de meest gemelde was hoofdpijn (8,8 % van de proefpersonen). Samengevat kan worden gesteld dat het overgelegde onderzoek de bio-equivalentie van Loratadine Sandoz 10mg-tabletten ten opzichte van het referentiemiddel aantoonde voor de AUC_{0-t} en $AUC_{0-\infty}$ van loratadine, maar niet voor de parameter C_{max} . De aanvrager was van mening dat vanwege de grote intra-individuele variabiliteit van loratadine het gerechtvaardigd was een bredere marge (0,75 – 1,33) voor het betrouwbaarheidsinterval aan te houden en dat verschillen in C_{max} geen klinisch effect van betekenis hebben op het gebruik van dit middel bij de mens. Daarnaast toonden ook de resultaten voor AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van descarbo-ethoxyloratadine bio-equivalentie aan. De aanvrager, die rekening hield met het feit dat er geen ernstige problemen bestonden ten aanzien van veiligheid of werkzaamheid, concludeerde dan ook dat Loratadine Sandoz 10 als werkzaam en veilig kan worden beschouwd.

Het CHMP nam kennis van de overgelegde gegevens en stelde dat volgens het huidige richtsnoer (vragen en antwoorden inzake het richtsnoer CHMP/EWP/40326/06 voor biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie) bio-equivalentie bij voorkeur moet worden gebaseerd op gegevens voor loratadine, de moederverbinding, zoals bevestigd in het meest recente conceptrichtsnoer voor bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Uit de gegevens bleek dat voor loratadine het 90 %-betrouwbaarheidsinterval voor C_{max} buiten de vooraf gedefinieerde acceptatiespreiding van 80 – 125 % valt (hoewel aan de 90 %-betrouwbaarheidsintervallen voor AUC_{0-t} en $AUC_{0-\infty}$ wel werd voldaan). Volgens het richtsnoer kan een breder interval aanvaardbaar zijn, maar alleen als dit prospectief wordt gedefinieerd en onderbouwd, waarbij met name aandacht wordt besteed aan eventuele problemen ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid voor patiënten die van de ene op een andere toedieningsvorm overschakelen. Een motivering achteraf voor verbreding van het acceptatiebereik zoals toegepast voor onderzoek SZ190/08, kan daarom niet worden geaccepteerd. Het CHMP was van oordeel dat de bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentiemiddel niet voldoende werd aangetoond en stelde een lijst met onopgeloste problemen vast, waarbij de aanvrager werd verzocht de bio-equivalentie verder te onderbouwen.

De aanvrager benadrukte dat bio-equivalentie werd aangetoond voor de metaboliet die verantwoordelijk is voor het belangrijkste effect, en legde gedetailleerde toelichtingen voor de statistische berekeningen en de gehanteerde verbeterde bioanalytische methoden over. Daarbij lichtte de aanvrager toe dat de farmacokinetiek van loratadine de intra-individuele variabiliteit van het middel deed toenemen. Deze toename rechtvaardigt hetzij een extra uitbreiding van het aantal in het onderzoek opgenomen proefpersonen hetzij een verbreding van de criteria voor acceptatie. Loratadine Sandoz 10 wordt gebruikt voor de langetermijnbehandeling van allergieën en zowel de moederverbinding als de metaboliet draagt bij aan de klinische werkzaamheid. Om de symptomen te verlichten vereist behandeling met H_1 -antagonisten voor de aangevraagde indicatie voldoende hoge therapeutische geneesmiddelspiegels gedurende een periode langer dan 24 uur en de aanvrager betoogde dan ook dat het therapeutische effect het best wordt weergegeven door de AUC van het onveranderde loratadine en van de metaboliet, en niet door de piekconcentratie van uitsluitend de moederverbinding. Daarnaast blijkt uit de Sandoz-database voor geneesmiddelenbewaking dat er geen onopgeloste problemen inzake de veiligheid en werkzaamheid voor Loratadine Sandoz 10 bestaan.

Het CHMP bevestigde dat volgens het richtsnoer en het vragen-en-antwoorden-document (die van toepassing waren en op de EMEA-website konden worden geraadpleegd op het moment dat het protocol voor het bio-equivalentieonderzoek werd afgerond) een retrospectieve verbreding van de criteria voor

acceptatie van de resultaten voor C_{max} niet is toegestaan. Met het oog op de in het oorspronkelijke onderzoek verkregen resultaten, die een intra-individuele variatiecoëfficiënt van 41,2 % voor C_{max} laten zien, zou een verbreding van het betrouwbaarheidsinterval dan ook vooraf in het onderzoeksprotocol van het tweede onderzoek (waarin eventuele problemen inzake veiligheid en werkzaamheid worden verklaard voor patiënten die van de ene op een andere toedieningsvorm overschakelen) moeten zijn gedefinieerd. De door de aanvrager aangevoerde argumenten dat de toename van ongeveer 5 % in de intra-individuele variabiliteit van C_{max} in het tweede onderzoek (variatiecoëfficiënt van 46,4 %) de verbreding achteraf van de criteria voor acceptatie rechtvaardigt, kunnen niet worden aanvaard. Deze situatie had moeten zijn voorzien en opgenomen in het onderzoeksprotocol; het CHMP is dan ook van oordeel dat dit een belangrijk bezwaar is. Het richtsnoer vermeldt dat in principe “de beoordeling van bio-equivalentie moet worden gebaseerd op gemeten concentraties van de moederverbinding. De reden hiervoor is dat de C_{max} van een moederverbinding doorgaans gevoeliger is om verschillen in absorptiesnelheid tussen toedieningsvormen aan te tonen dan de C_{max} van een metaboliet”. De metaboliet kan alleen als substituut worden gebruikt als de aanvrager overtuigende argumenten overlegt die aantonen dat het niet mogelijk is op betrouwbare wijze de moederverbinding na een enkelvoudige toediening te meten; dit is voor loratadine niet het geval.

De aanvrager verzocht om een mondelinge toelichting voor het Comité om de uitkomst van de beoordeling door het CHMP te bespreken. De veronderstelling van de aanvrager dat de moederverbinding onwerkzaam is, werd niet aanvaard, aangezien rekening moet worden gehouden met de absolute werking en niet met de verhouding van de werking ten opzichte van de metaboliet. Om de moederverbinding als onwerkzaam te beschouwen zou een aanzienlijk zwakkere werking noodzakelijk zijn geweest. De beschikbare gegevens laten zien dat de moederverbinding meetbaar is en deze moet dus worden gemeten om bio-equivalentie te beoordelen. Geconcludeerd werd dat eventuele argumenten voor verbreding van het acceptatiebereik prospectief moeten worden besproken en in het protocol vermeld.

Hoewel bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentiemiddel voor de werkzame metaboliet werd aangetoond, werd bio-equivalentie met betrekking tot de moederverbinding niet bewezen. Volgens de huidige van toepassing zijnde richtsnoeren moet voor generieke middelen bio-equivalentie voor de moederverbinding worden aangetoond. Daarom kunnen de middelen niet als bio-equivalent worden aangemerkt en was het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor Loratadine Sandoz 10 negatief is. Daarnaast had de verbreding van de betrouwbaarheidsintervallen prospectief in de onderzoeksopzet moeten zijn vastgelegd.

REDENEN VOOR EEN NEGATIEF ADVIES

Overwegende dat

- retrospectieve verbreding van het betrouwbaarheidsinterval volgens de huidige richtsnoeren niet aanvaardbaar is;
- bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentiemiddel voor de moederverbinding niet werd aangetoond;
- de baten-risicoverhouding van het generieke geneesmiddel Loratadine Sandoz 10 daarom als negatief wordt beoordeeld,

heeft het CHMP aanbevolen voor Loratadine Sandoz 10 en aanverwante namen (zie bijlage I) geen handelsvergunningen in de betrokken lidstaten te verlenen en de handelsvergunning in de rapporterende lidstaten waar het geneesmiddel momenteel is toegelaten, te schorsen.

BIJLAGE III

**VOORWAARDEN VOOR DE OPHEFFING VAN DE SCHORSINGEN VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouder(s) aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

de aanvrager moet de resultaten overleggen van een correct opgezet onderzoek dat in overeenstemming met de huidige richtsnoeren de bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentieproduct aantoont.