

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCY/PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Bułgaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Loratadin Sandoz	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Czechy		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Dania	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Estonia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Lomilan	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Finlandia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tabletka	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Niemcy		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Grecja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		TIRLOR	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Węgry		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Włochy		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Łotwa		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Słowenia	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Litwa		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Lomilan	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Holandia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tabletka	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Norwegia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Polska		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Flonidan tab	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Portugalia	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Rumunia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Słowacja		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Słowenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandia	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Hiszpania	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Hiszpania		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tabletka	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tabletka	Podanie doustne
Wielka Brytania	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Wielka Brytania		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tabletka	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI I PODSTAWY NAUKOWE NEGATYWNEJ DECYZJI

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU LORATADINE SANDOZ 10 POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Loratadyna jest antagonistą receptorów histaminowych H₁ (kompetycyjnym, odwracalnym), którego działanie prowadzi do zniesienia objawów alergii. Loratadyna jest silnym, długo działającym lekiem przeciwhistaminowym, charakteryzującym się wysoką wybiórczością do obwodowych receptorów histaminowych H₁ i niskim powinowactwem do receptorów H₁ w ośrodkowym układzie nerwowym *in vitro* i *in vivo*. Histamina jest głównym mediatorem reakcji alergicznej. Od ponad 10 lat loratadyna jest stosowana w warunkach klinicznych w leczeniu chorób alergicznych, takich jak zapalenie spojówek, atopowe zapalenie skóry, pokrzywka, astma i anafilaksja. Proponowanym wskazaniem do stosowania preparatu Loratadine Sandoz 10 było leczenie objawowe sezonowego i całorocznego alergicznego nieżyty nosa i leczenie objawowe przewlekłej pokrzywki. Wnioskodawca przedłożył wniosek w sprawie zatwierdzenia preparatu Loratadine Sandoz 10 pod różnymi nazwami w tabletkach o mocy 10 mg, w procedurze uznania leku o ugruntowanym stosowaniu, na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego w Holandii w dniu 12 lipca 2001 r. Z powodu nierozstrzygnięcia głównych zastrzeżeń dotyczących równoważności biologicznej, na mocy art. 29 ust. 4 wszczęto procedurę arbitrażu zgłoszoną do CHMP.

Obliczone 90% CI dla AUC_{0-t}, AUC_∞ i C_{max} metabolitu deskarboetoksyloratadyny znalazły się w zakresie akceptacji 0,80–1,25, ale ustalenie równoważności biologicznej loratadyny w tabletkach powinno opierać się także na danych dotyczących składnika macierzystego, a ponieważ 90% CI dla C_{max} i AUC składnika macierzystego wykroczyły poza zakres akceptacji 0,80–1,25, wnoszące sprzeciw zainteresowane państwa członkowskie uznały, że równoważność biologiczna pomiędzy preparatem Loratadine Sandoz 10 i produktem referencyjnym nie została ustalona. Wnioskodawca został poproszony o dostarczenie CHMP danych z przedstawionego badania równoważności biologicznej, dotyczących składnika macierzystego, lub przedstawienie przekonującego uzasadnienia braku tych danych. Wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie nowego badania równoważności biologicznej i przedstawił wszystkie szczegółowe dane z badania równoważności biologicznej przeprowadzonego w jednym ośrodku – z randomizacją, pojedynczą dawką, jawnym leczeniem, zaślepionego laboratoryjnie, z oceną dwustronną w układzie naprzemiennym – w którym porównano stopień i zakres wchłaniania preparatu Loratadine Sandoz 10 w tabletkach o mocy 10 mg z właściwościami referencyjnego preparatu loratadyny (Clarityne firmy Schering-Plough) w warunkach na czczo (badanie SZ190/08). Do badania włączono 80 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup leczenia. Fazy leczenia były oddzielone 21-dniowym okresem eliminacji leku z organizmu (*washout*), uczestnicy badania otrzymywali doustnie pojedynczą dawkę w postaci tabletki 10 mg, a próbki krwi pobierano przed podaniem leku (0) i w regularnych odstępach po podaniu leku. Stężenia loratadyny i deskarboetoksyloratadyny w osoczu zostały oznaczone za pomocą chromatografii cieczowej z detekcją MS-MS. Proces walidacji został szczegółowo opisany, a badanie i analizy zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami GLP oraz międzynarodowymi zaleceniami i wytycznymi regulacyjnymi. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości, a wyniki potwierdziły brak istotnych zmian w stanie zdrowia uczestników. Określono następujące parametry farmakokinetyczne: AUC_{0-t}, C_{max} (analiza pierwszorzędowa) i AUC_∞, obszar pozostałości, t_{max}, K_e, t_{1/2} (analiza drugorzędowa). W odniesieniu do analizy podstawowych parametrów statystycznych AUC_∞, AUC_t i C_{max} zarówno wartości AUC, jak i C_{max} zostały poddane analizie wariancji (ANOVA) po transformacji logarytmicznej. Do analizy parametrycznej obliczono 90% przedział ufności.

CHMP zauważył, że kontrola ośrodka przeprowadzającego badanie dała pozytywny wynik i że badanie to zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi GCP. Badanie zostało uznane za dopuszczalne do oceny parametrów farmakokinetycznych i odpowiednio zaprojektowane pod względem procedur: fazy eliminacji leku, czasu pobierania próbek i przyjmowania leku. CHMP zwrócił też uwagę na twierdzenie stanowiące o zgodności analizy biologicznej z GLP i uznał, że zastosowane metody analityczne są dopuszczalne i właściwie atestowane i wydają się odpowiednie do dokładnego oznaczenia stężeń loratadyny

i deskarboetoksyloratadyny w osoczu. Próbkę były właściwie traktowane i podano wiarygodne powody powtórzenia analizy. CHMP uznał również, że w badaniu dokonano właściwego wyboru zmiennych farmakokinetycznych i odpowiednio przedstawiono obliczenia farmakokinetyczne. Analizy statystyczne zostały odpowiednio opisane, a w badaniu zastosowano odpowiednie metody oceny statystycznej.

Jeśli chodzi o wyniki, wnioskodawca przedstawił parametry farmakokinetyczne loratadyny i deskarboetoksyloratadyny oraz jednostkowe stężenia w osoczu, zmienne farmakokinetyczne i poszczególne wykresy. Zgłoszono łącznie 30 zdarzeń niepożądanych po podaniu leku, z których 6 było prawdopodobnie związanych, 11 być może związanych, 2 w mniejszym stopniu związane a 11 niezwiązanych ze stosowaniem leku badanego. Większość zdarzeń niepożądanych uznano za łagodne, a do najczęściej zgłaszanych należały bóle głowy (8,8% uczestników). Podsumowując, w przedstawionym badaniu wykazano równoważność biologiczną preparatu Loratadine Sandoz 10 w tabletkach 10 mg z produktem referencyjnym w odniesieniu do AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$ loratadyny, ale nie dla parametru C_{max} . Wnioskodawca uznał, że z powodu dużej zmienności wewnątrzosobniczej loratadyny uzasadnione jest zastosowanie rozszerzonego CI (0,75–1,33) i że różnice w C_{max} nie mają większego klinicznego wpływu na stosowanie tego produktu u ludzi. Ponadto wyniki dla AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} deskarboetoksyloratadyny wykazały równoważność biologiczną. Wnioskodawca, biorąc pod uwagę brak poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stwierdził zatem, że preparat Loratadine Sandoz 10 może być uznany za skuteczny i bezpieczny.

CHMP wziął pod uwagę przedstawione dane i uznał, że zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi (wytyczne CHMP – Pytania i odpowiedzi dotyczące dostępności biologicznej i równoważności biologicznej CHMP/EWP/40326/06) równoważność biologiczna powinna zostać ustalona na podstawie danych dotyczących leku macierzystego, loratadyny, co potwierdza także najnowszy projekt wytycznych w sprawie równoważności biologicznej (CPMP/EWP/QWP/1401/98 popr. 1). Wykazano, że w przypadku loratadyny 90% przedział ufności dla C_{max} wykracza poza określony wcześniej zakres akceptacji 80–125% (choć 90% przedziały ufności dla AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$ zostały uznane). Zgodnie z wytycznymi rozszerzenie przedziału ufności jest dopuszczalne, ale tylko jeśli jest to określone prospektywnie i uzasadnione, ze szczególnym uwzględnieniem obaw dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów zmieniających preparat. Nie można więc uznać uzasadnienia post hoc rozszerzenia zakresu akceptacji, co miało miejsce w badaniu SZ190/08. CHMP uznał, że nie wykazano odpowiednio równoważności biologicznej preparatu Loratadine Sandoz 10 i produktu referencyjnego, i przyjął listę nierozwiązanych problemów, zwracając się do wnioskodawcy o dalsze potwierdzenie równoważności biologicznej.

Wnioskodawca podkreślił, że wykazano równoważność biologiczną dla metabolitu, który jest odpowiedzialny za główny wpływ leku. Przedstawiono szczegółowe wyjaśnienia obliczeń statystycznych i zastosowanych ulepszonych metod bioanalitycznych. Ponadto wnioskodawca wyjaśnił, że profil farmakokinetyczny loratadyny zwiększa jej zmienność wewnątrzosobniczą. Ten wzrost uzasadnia zarówno dodatkowe zwiększenie liczby uczestników badania, jak i rozszerzenie kryteriów akceptacji. Preparat Loratadine Sandoz 10 jest stosowany w długoterminowym leczeniu alergii i zarówno składnik macierzysty, jak i metabolit przyczyniają się do jego skuteczności klinicznej. Leczenie antagonistami receptora H_1 w proponowanym wskazaniu wymaga odpowiednich poziomów leczniczych w czasie dłuższym niż 24 godziny, aby doszło do ustąpienia objawów, i dlatego – zdaniem wnioskodawcy – to AUC niezmięnionej loratadyny i metabolitu, a nie szczytowe stężenie samego składnika macierzystego najlepiej przedstawia wpływ terapeutyczny leku. Ponadto, zgodnie z bazą danych o bezpieczeństwie farmakoterapii firmy Sandor, nie istnieją niewyjaśnione obawy dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu Loratadine Sandoz 10.

CHMP potwierdził, że w wytycznych i w dokumencie zawierającym pytania i odpowiedzi (które były zatwierdzone i dostępne na stronie internetowej EMEA w czasie finalizacji protokołu badania równoważności biologicznej) stwierdza się, że retrospektywne rozszerzenie kryteriów akceptacji dla C_{max} nie jest dozwolone. W związku z tym, w świetle rezultatów uzyskanych w badaniu pierwotnym, w którym współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej dla C_{max} określono na 41,2%, rozszerzenie przedziału ufności powinno być zostało wcześniej określone w protokole drugiego badania (z uzasadnieniem wszelkich

obaw dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności u pacjentów zmieniających preparat). Argumenty wysunięte przez wnioskodawcę, według którego około 5% wzrost wielkości zmienności wewnątrzosobniczej C_{max} w drugim badaniu ($CV = 46,6\%$) uzasadnia post hoc rozszerzenie zakresu akceptacji, nie mogą zostać zaakceptowane. Taką sytuację należało przewidzieć i ująć w protokole badania. Dla CHMP stanowi to zatem główny powód zastrzeżeń. Wytyczne stanowią, że „zasadniczo ocena równoważności biologicznej powinna opierać się na pomiarach stężeń składnika macierzystego. Wynika to z faktu, że C_{max} składnika macierzystego jest zazwyczaj bardziej czułe w wykrywaniu różnic w stopniu wchłaniania pomiędzy preparatami niż C_{max} metabolitu”. Metabolit może być wykorzystany w zastępstwie tylko wówczas, gdy wnioskodawca przedstawi przekonujące argumenty wskazujące, że niemożliwe jest rzetelne oznaczenie składnika macierzystego po podaniu dawki pojedynczej, co nie ma miejsca w przypadku loratadyny.

W celu omówienia wyników oceny CHMP wnioskodawca zwrócił się o możliwość złożenia przed Komitetem ustnych wyjaśnień. Nie uznano założenia wnioskodawcy, że składnik macierzysty jest nieaktywny, ponieważ należało uwzględnić bezwzględną aktywność, a nie stopień aktywności w porównaniu z metabolitem. Aby można było uznać składnik macierzysty za nieaktywny, poziom aktywności musiałby być znacznie niższy. Dostępne dane wskazują, że składnik macierzysty jest mierzalny, i w związku z tym musi on zostać oznaczony w celu oceny równoważności biologicznej. Uznano, że jakiegokolwiek argumenty przemawiające za rozszerzeniem zakresu akceptacji powinny zostać omówione wcześniej i odzwierciedlone w protokole badania.

Chociaż wykazano równoważność biologiczną preparatu Loratadine Sandoz 10 i produktu referencyjnego dla aktywnego metabolitu, równoważność biologiczna w odniesieniu do składnika macierzystego nie została wykazana. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, równoważność biologiczna musi zostać wykazana dla składnika macierzystego produktu generycznego. W związku z tym produkty nie mogą zostać uznane za równoważne biologicznie, a CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Loratadine Sandoz 10 jest niekorzystny. Ponadto rozszerzenie przedziałów ufności powinno zostać uzgodnione prospektywnie w projekcie badania.

PODSTAWY NEGATYWNEJ OPINII

Zważywszy, że:

- zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi nie można zaakceptować retrospektywnego rozszerzenia przedziału ufności,

- nie wykazano równoważności biologicznej preparatu Loratadine Sandoz 10 i produktu referencyjnego dla składnika macierzystego,

stosunek korzyści do ryzyka dla generycznego preparatu Loratadine Sandoz 10 uznaje się za niekorzystny,

CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanych państwach członkowskich i zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich, w których produkt jest obecnie zatwierdzony, dla preparatu Loratadine Sandoz 10 pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

ANEKS III

WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii właściwych organów w poszczególnych państwach, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie, leży zapewnienie, że podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełnią następujących warunków:

Wnioskodawca powinien przedstawić wyniki odpowiednio zaprojektowanego badania, które wykaże równoważność biologiczną preparatu Loratadine Sandoz 10 i produktu referencyjnego, zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi.