

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIILE
PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CALEA DE ADMINISTRARE,
SOLICITANȚII/DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Bulgaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Loratadin Sandoz	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Republica Cehă		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Danemarca	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Estonia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Lomilan	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Finlanda	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Franța		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Germania	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Germania		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Grecia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		TIRLOR	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Ungaria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Loratadin Sandoz 10 mg tableta	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Italia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Letonia		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Lituania		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Lomilan	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Țările de Jos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Norvegia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Polonia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Flonidan tab	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Portugalia	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Comprimat	Administrare orală
România		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Republica Slovacă		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Slovenia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Țările de Jos	Florin 10 mg tablete	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Spania	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Spania		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Comprimat	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrat ia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Suedia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimat	Administrare orală
Regatul Unit	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Regatul Unit		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Comprimat	Administrare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL NEGATIV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A LORATADINE SANDOZ 10 ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Loratadina este un antagonist al histaminei la locurile de legare a receptorului H1 (competitiv, reversibil), determinând ameliorarea simptomelor alergice. Loratadina este un antihistaminic puternic, cu acțiune de lungă durată care are o selectivitate ridicată pentru receptorii histaminici periferici H1 și o afinitate scăzută pentru receptorii H1 din sistemul nervos central (SNC) in vitro sau in vivo. Histamina este un mediator important al reacției alergice. În tratamentul clinic, loratadina se folosește de peste 10 ani la tratarea afecțiunilor alergice precum conjunctivita, dermatita atopică, urticaria, astmul și anafilaxia. Indicațiile solicitate pentru Loratadine Sandoz 10 au fost ameliorarea simptomelor asociate cu rinita alergică sezonieră și perenă și tratamentul simptomelor urticariei cronice. Solicitantul a depus o cerere pentru procedura de utilizare repetată a Loratadine Sandoz 10 și denumirile asociate, comprimate 10 mg pe baza autorizației de punere pe piață acordate de Țările de Jos la 12 iulie 2001. Deoarece obiecții importante referitoare la bioechivalență au rămas nesoluționate, a fost inițiată o sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4), iar procedura a fost înaintată CHMP.

CI 90% calculate pentru AUC_{0-t}, AUC_{inf} și C_{max} pentru metabolitul descarboetoxiloratadină s-au situat în intervalul de acceptare 0,80- 1,25, însă bioechivalența comprimatelor de loratadină ar trebui să se bazeze, de asemenea, pe date referitoare la compusul sursă și, deoarece CI 90% pentru C_{max} și AUC ale compusului sursă s-au situat în afara criteriului de acceptare standard 0,80 – 1,25, statele membre în cauză care au prezentat obiecții au considerat că bioechivalența între Loratadine Sandoz 10 și produsul de referință nu poate fi stabilită. Solicitantului i s-a cerut să prezinte CHMP datele referitoare la compusul sursă din studiul de bioechivalență depus sau să ofere justificări satisfăcătoare pentru absența acestor date. Solicitantul a decis să efectueze un nou studiu BE și a depus detalii complete referitoare la un studiu de bioechivalență de laborator, randomizat, încrucișat dublu orb, deschis, cu doză unică, efectuat într-un singur centru, care a comparat ritmul și gradul de absorbție a Loratadine Sandoz 10 mg comprimate cu loratadina de referință (Clarityne produs de Schering-Plough) pe stomacul gol (Studiul SZ190/08). La studiu au fost înscriși 80 de subiecți, care au fost repartizați în mod aleatoriu pentru un tratament. Etapele tratamentului au fost separate printr-o perioadă de eliminare de 21 de zile, iar subiecților li s-a administrat o singură doză pe cale orală sub formă de comprimat 1 x 10 mg, efectuându-se recoltări de sânge înainte de dozare (0) și la intervale regulate după administrare. Concentrațiile plasmatiche de loratadină și descarboetoxiloratadină au fost determinate prin cromatografie lichidă cu detectare MS-MS. Procesul de validare a fost descris în detaliu, iar analizele au fost efectuate în conformitate cu principiile bunelor practici de laborator (GLP), precum și cu orientările și recomandările internaționale de reglementare. Nu au fost observate anomalii semnificative din punct de vedere clinic, iar rezultatele au confirmat absența unor modificări semnificative ale stării de sănătate a subiecților. S-au determinat următorii parametri farmacocinetici: AUC_{0-t}, C_{max} (primar) și AUC_∞ zona reziduală, t_{max}, K_e, t_{1/2} (secundar). În ceea ce privește analiza de bază statistică a parametrilor pentru AUC_∞, AUC_t și C_{max}, valorile AUCs și C_{max} au fost supuse analizei variației (ANOVA), în urma transformării logaritmice. Pentru analiza parametrică s-a calculat intervalul de încredere de 90%.

CHMP a observat că amplasamentul în care s-a efectuat studiul a fost inspectat în mod satisfăcător și că studiul a fost efectuat în conformitate cu orientările GCP. Studiul a fost considerat acceptabil pentru estimarea parametrilor farmacocinetici și cu o structură adecvată în termeni de perioade de recoltare, eliminare și proceduri de administrare a medicamentului. CHMP a luat, de asemenea, act de declarația privind conformitatea cu GLP în privința bioanalizei și a considerat că metodele analitice sunt acceptabile și validate în mod corespunzător și par adecvate pentru determinarea exactă a concentrației plasmatice a loratadinei și descarboetoxiloratadinei. Probele au fost manipulate corespunzător și s-au prezentat motive plauzibile pentru repetarea analizei. CHMP a considerat, de asemenea, că opțiunea privind variabilele farmacocinetice a fost adecvată pentru acest studiu, iar calculul farmacocinetic a fost prezentat corect. Analiza statistică a fost descrisă în mod adecvat, iar metodele de evaluare statistică ale acestui studiu de bioechivalență au fost acceptabile.

În ceea ce privește rezultatele, solicitantul a prezentat parametrii farmacocinetici pentru loratadină și descarboetoxiloratadină, precum și toate concentrațiile plasmatiche individuale, variabilele farmacocinetice și graficele individuale. Au fost raportate în total 30 de reacții adverse după administrare, dintre care 6 reacții adverse probabil asociate cu tratamentul de studiu, 11 posibil asociate cu acesta, 2 asociate în mică măsură și 11 fără legătură cu tratamentul de studiu. Majoritatea reacțiilor adverse au fost considerate ușoare, iar cea mai frecvent raportată a fost cefaleea (8,8% dintre subiecți). În concluzie, studiul depus demonstrează bioechivalența Loratadine Sandoz 10mg comprimate cu produsul de referință pentru AUC_{0-t} și $AUC_{0-\infty}$ ale loratadinei, însă nu pentru parametrul C_{max} . Solicitantul a considerat că datorită variației intraindividuale mari a loratadinei, utilizarea unui interval CI mai extins (0,75 – 1,33) era justificată, iar diferențele în privința C_{max} nu au un efect clinic major asupra utilizării acestui produs la om. În plus, rezultatele pentru AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ și C_{max} ale descarboetoxiloratadinei demonstrează bioechivalența. Solicitantul, luând în considerare lipsa unor preocupări serioase legate de siguranță sau eficacitate, a concluzionat, prin urmare, că Loratadine Sandoz 10 poate fi considerat eficace și sigur.

CHMP a luat notă de datele prezentate și a afirmat că, în conformitate cu orientările actuale (Orientare privind întrebările și răspunsurile referitoare la biodisponibilitate și bioechivalență CHMP/EWP/40326/06), bioechivalența trebuie să se bazeze de preferință pe date pentru medicamentul sursă, loratadina, aspect confirmat în cel mai recent proiect de orientări privind bioechivalența (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Datele au arătat că, pentru loratadină, intervalul de încredere 90% pentru C_{max} se situează în afara intervalului de acceptare prestabilit de 80-125% (deși intervalele de încredere 90% pentru AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ au fost respectate). În conformitate cu orientarea, un interval mai extins poate fi acceptabil, însă numai dacă este definit și justificat prospectiv, în mod special în ceea ce privește orice preocupări legate de siguranță sau eficacitate pentru pacienții trecuți de la o formulă la alta. Prin urmare, o justificare post hoc pentru extinderea intervalului de acceptare, precum cea pentru studiul SZ190/08, nu poate fi acceptată. CHMP a concluzionat că bioechivalența între Loratadine Sandoz 10 și produsul de referință nu a fost demonstrată suficient și a adoptat o listă de probleme nesoluționate, cerând solicitantului să furnizeze argumente suplimentare pentru bioechivalență.

Solicitantul a subliniat că bioechivalența a fost demonstrată pentru metabolit, care este responsabil pentru efectul principal. Au fost furnizate explicații detaliate cu privire la calculele statistice și metodele bioanalitice îmbunătățite utilizate și, în plus, solicitantul a explicat că farmacocinetica loratadinei a determinat creșterea variabilității intraindividuale a acesteia. Această creștere justifică fie un număr mai mare de subiecți incluși în studiu, fie o extindere a criteriilor de acceptare. Loratadine Sandoz 10 este utilizat în tratamentul pe termen lung al alergiilor și atât compusul sursă, cât și metabolitul contribuie la eficacitatea clinică. Tratamentul cu antagoniști H_1 pentru indicația solicitată necesită niveluri terapeutice suficiente ale medicamentului pe o perioadă mai mare de 24 de ore, pentru a determina ameliorarea simptomelor și, prin urmare, solicitantul a susținut că efectul terapeutic este cel mai bine reprezentat de AUC a loratadinei nemodificate și a metabolitului, în comparație cu concentrația maximă a compusului sursă separat. În plus, baza de date Sandoz privind farmacovigilența indică faptul că nu există preocupări de siguranță sau eficacitate pentru Loratadine Sandoz 10 care să nu fi fost abordate.

CHMP a confirmat că orientarea și documentul de întrebări și răspunsuri (care erau valabile și disponibile pe site-ul web al EMEA la momentul în care a fost finalizat protocolul pentru studiul de bioechivalență) afirmă că o extindere retrospectivă a criteriilor de acceptare pentru rezultatele C_{max} nu este permisă. Prin urmare, având în vedere rezultatele obținute din studiul original, care demonstrează un CV intraindividual de 41,2% pentru C_{max} , o extindere a intervalului de încredere ar fi trebuit să fie prestabilită în protocolul de studiu al celui de-al doilea studiu (justificând orice preocupări de siguranță sau eficacitate pentru pacienții trecuți de la o formulă la alta). Argumentele utilizate de către solicitant potrivit cărora creșterea cu aproximativ 5% a variabilității intraindividuale a C_{max} în cel de-al doilea studiu (CV de 46,4%) justifică extinderea post hoc a criteriilor de acceptare nu pot fi acceptate. Această situație ar fi trebuit prevăzută și inclusă în protocolul de studiu și, prin urmare, CHMP consideră că aceasta constituie o obiecție importantă. Orientările prevăd că „în principiu, evaluarea bioechivalenței trebuie să se bazeze pe concentrațiile măsurate ale compusului sursă.

Motivul este că C_{max} a unui compus sursă este mai sensibilă pentru detectarea diferențelor dintre formule în rata de absorbție decât C_{max} a unui metabolit”. Metabolitul poate fi utilizat ca surogat doar dacă solicitantul prezintă argumente convingătoare care demonstrează că nu este posibilă măsurarea în mod fiabil a compusului sursă după o singură administrare, ceea ce nu este cazul pentru loratadină.

Solicitantul a cerut o explicație verbală înaintea Comitetului, pentru a discuta concluziile evaluării CHMP. Presupunerea solicitantului conform căreia compusul sursă este inactiv nu a fost acceptată, deoarece trebuie luată în considerare activitatea absolută, mai degrabă decât proporția de activitate în comparație cu metabolitul. Pentru a lua în considerare compusul sursă ca inactiv, ar fi fost necesar un nivel semnificativ mai mic de activitate. Conform datelor disponibile, compusul sursă este măsurabil și, prin urmare, trebuie măsurat în vederea evaluării bioechivalenței. S-a concluzionat că orice argumente pentru extinderea intervalului de acceptare trebuie discutate prospectiv și trebuie să se reflecte în protocol.

În timp ce bioechivalența între Loratadine Sandoz 10 și produsul de referință a fost demonstrată pentru metabolitul activ, bioechivalența în ceea ce privește compusul sursă nu a fost demonstrată. Potrivit orientărilor aplicabile în prezent, bioechivalența trebuie demonstrată pentru compusul sursă al produselor generice. Prin urmare, produsele nu pot fi considerate bioechivalente, iar CHMP a concluzionat că raportul beneficii-riscuri al Loratadine Sandoz 10 este negativ. În plus, extinderea intervalelor de încredere trebuie convenită în mod prospectiv, în structura studiului.

MOTIVE PENTRU AVIZUL NEGATIV

Întrucât

- extinderea retrospectivă a intervalului de încredere nu este acceptată, în conformitate cu orientările actuale,
- bioechivalenței între Loratadine Sandoz 10 și produsul de referință nu a fost demonstrată pentru compusul sursă,

raportul beneficii-riscuri pentru medicamentul generic Loratadine Sandoz 10 este, prin urmare, considerat a fi negativ,

CHMP a recomandat refuzul acordării autorizațiilor de punere pe piață în statele membre în cauză și suspendarea autorizației de punere pe piață în statele membre în care produsul este autorizat în prezent pentru Loratadine Sandoz 10 și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

CONDIȚII PENTRU RIDICAREA SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autoritățile competente naționale, coordonate de către statul membru de referință, se asigură că următoarele condiții sunt îndeplinite de către deținătorul (deținătorii) autorizației de punere pe piață:

Solicitantul trebuie să depună rezultatele unui studiu corect planificat care demonstrează bioechivalența între Loratadine Sandoz 10 și produsul de referință în conformitate cu orientările actuale.