

**PRÍLOHA I**

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILY LIEKOV, SPÔSOB PODANIA, ŽIADATELIA  
A DRŽITELIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>
Rakúsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Bulharsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Loratadin Sandoz	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Česká republika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Dánsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Estónsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Lomilan	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Fínsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na</u> <u>uviedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>
Nemecko	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Nemecko		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Grécko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		TIRLOR	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Maďarsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Loratadin Sandoz 10 mg tableta	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Taliansko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Lotyšsko		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Litva		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Lomilan	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na</u> <u>uvedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>
Nórsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Poľsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Flonidan tab	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Rumunsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Slovenská republika		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Slovinsko		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Holandsko	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Španielsko	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ povolenia na</u> <u>uviedenie na trh</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podania</u>
	Španielsko					
Švédsko	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Rakúsko		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tableta	Perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Spojené kráľovstvo		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tableta	Perorálne použitie

**PRÍLOHA II**

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE NEGATÍVNEHO STANOVISKA**

## VEDECKÉ ZÁVERY

### CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU LORATADINE SANDOZ 10 A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Loratadín je antagonist histamínu na miestach receptora H1 (kompetitívny, reverzibilný), ktorý zmierňuje symptómy alergie. Loratadín je silné antihistaminikum s dlhodobým účinkom, ktoré má veľkú selektivitu pre periférne histamínové receptory H1 a nízku afinitu k receptorom H1 v centrálnej nervovej sústave (CNS) in vitro alebo in vivo. Histamín je hlavný sprostredkovateľ alergickej reakcie. Loratadín sa v klinických podmienkach používa viac ako 10 rokov pri liečbe alergických porúch, ako je konjunktivitída, atopická dermatitída, urtikária, astma a anafylaxia. K skúmaným indikáciám pre liek Loratadine Sandoz 10 patrilo zmiernenie symptómov spojených so sezónnou a celoročnou alergickou nádchou a liečba symptómov chronickej urtikárie. Žiadateľ predložil žiadosť o postup pre opakované použitie lieku Loratadine Sandoz 10 a súvisiace názvy, 10 mg tablety, na základe povolenia na uvedenie lieku na trh, ktoré vydalo Holandsko 12. júla 2001. Keďže hlavné námietky týkajúce sa bioekvivalencie ostali nevyriešené, začalo sa konanie v súlade s článkom 29 ods. 4 a postup bol predložený výboru CHMP.

Vypočítané 90 % intervaly spoľahlivosti pre  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{inf}$  a  $C_{max}$  metabolitu deskarboetoxyloratadínu boli v rozsahu prijateľnosti 0,80 – 1,25, ale bioekvivalencia pre tablety loratadínu by mala byť založená aj na údajoch o pôvodnej zloženíne, a keďže 90 % intervaly spoľahlivosti pre  $C_{max}$  a  $AUC$  pôvodnej zloženíny boli mimo štandardného kritéria prijateľnosti 0,80 – 1,25, namietajúce zúčastnené členské štáty usúdili, že nebolo možné určiť bioekvivalenciu medzi liekom Loratadine Sandoz 10 a referenčným liekom. Žiadateľ bol požiadaný, aby výboru CHMP predložil údaje o pôvodnej zloženíne z predloženej štúdie o bioekvivalencii alebo aby poskytol uspokojivé vysvetlenie neuvedenia týchto údajov. Žiadateľ sa rozhodol uskutočniť novú štúdiu o bioekvivalencii a predložil podrobné informácie o randomizovanej, otvorenej, laboratórnej, dvojito zaslepenej, skríženej štúdiu o bioekvivalencii, uskutočnenej v jednom centre, skúmajúcej jednu dávku, porovnávajúcej rýchlosť a rozsah absorpcie lieku Loratadine Sandoz 10 mg tablety a referenčného loratadínu (Clarityne od spoločnosti Schering-Plough) v podmienkach užívania lieku nalačno (štúdia SZ190/08). Do štúdie sa zapojilo 80 osôb, ktoré boli náhodne pridelené na liečbu. Liečebné fázy oddelovali intervaly eliminácie lieku 21 dní a osobám sa podávala jedna perorálna dávka ako 1 x 10 mg tableta a pred podaním dávky (0) a v pravidelných intervaloch po ňom sa uskutočnil odber vzoriek krvi. Koncentrácie loratadínu a deskarboetoxyloratadínu v plazme sa stanovili testom kvapalinovej chromatografie s detekciou MS-MS. Proces validácie bol podrobne opísaný a štúdia s analýzami sa uskutočnili v súlade s pravidlami dobrej laboratórnej praxe, ako aj v súlade s medzinárodnými regulačnými odporúčaniami a usmerneniami. Nepozorovali sa klinicky významné abnormality a výsledky nepotvrdili žiadne významné zmeny v zdravotnom stave osôb. Stanovili sa nasledujúce farmakokinetické parametre:  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  (primárne) a  $AUC_{\infty}$  reziduálnej oblasti,  $t_{max}$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$  (sekundárne). Pokiaľ ide o analýzu základných štatistických parametrov  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  a  $C_{max}$ , hodnoty  $AUC$  aj  $C_{max}$  podliehali analýze variability (ANOVA) po logaritmickú transformáciu. Pokiaľ ide o parametrickú analýzu, vypočítal sa 90 % interval spoľahlivosti.

Výbor CHMP poznamenal, že miesto štúdie bolo náležite skontrolované a že štúdia sa uskutočnila podľa usmernení pre dobrú klinickú prax. Štúdia sa považovala za prijateľnú pre odhad farmakokinetických parametrov a vhodne navrhnutú, pokiaľ ide o elimináciu lieku, intervalov odoberania vzoriek a postupov príjmu lieku. Výbor CHMP tiež zaznamenal vyhlásenie o dodržiavaní dobrej laboratórnej praxe v biologickej analýze a usúdil, že analytické metódy sú prijateľné a vhodne potvrdené a zdajú sa byť primerané na presné určenie koncentrácie loratadínu a deskarboetoxyloratadínu v plazme. So vzorkami sa zaobchádzalo primerane a na opakovanie analýzy boli predložené prijateľné dôvody. Výbor CHMP tiež usúdil, že voľba farmakokinetických premenných bola primeraná pre túto štúdiu a že farmakokinetický výpočet bol prezentovaný správne. Štatistická analýza bola opísaná primerane a metódy štatistického hodnotenia tejto štúdie o bioekvivalencii boli prijateľné.

Pokiaľ ide o výsledky, žiadateľ predložil farmakokinetické parametre pre loratadín a pre deskarboetoxyloratadín, ako aj všetky jednotlivé plazmatické koncentrácie, farmakokinetické premenné

a jednotlivé grafy. Celkovo bolo hlásených 30 nežiaducich udalostí po podaní dávky, pričom 6 nežiaducich udalostí pravdepodobne súviselo s liečbou v rámci štúdie, 11 udalostí možno súviselo s liečbou, 2 udalosti boli nepriamo spojené s liečbou a 11 udalostí nesúviselo s liečbou. Väčšina nežiaducich udalostí sa považovala za mierne a najčastejšie bola hlásená bolesť hlavy (8,8 % jedincov). Predložená štúdia teda dokazuje bioekvivalenciu lieku Loratadine Sandoz 10 mg tablety s referenčným liekom pre  $AUC_{0-t}$  a  $AUC_{0-\infty}$  loratadínu, ale nie pre parameter  $C_{max}$ . Žiadateľ usúdil, že v dôsledku veľkej variability loratadínu v závislosti od jedinca bolo použitie širšieho intervalu spoľahlivosti (0,75 – 1,33) opodstatnené a že rozdiely hodnôt  $C_{max}$  nemajú veľký klinický vplyv na použitie tohto lieku u ľudí. Výsledky pre  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  a  $C_{max}$  deskarboetoxyloratadínu navyše dokázali bioekvivalenciu. Vzhľadom na nedostatok závažných výhrad týkajúcich sa bezpečnosti alebo účinnosti dospel žiadateľ k záveru, že liek Loratadine Sandoz 10 sa môže považovať za účinný a bezpečný.

Výbor CHMP zaznamenal predložené údaje a uviedol, že podľa súčasného usmernenia (Otázky a odpovede týkajúce sa usmernenia o biologickej dostupnosti a bioekvivalencii CHMP/EWP/40326/06) by bioekvivalencia mala byť prednostne založená na údajoch o východiskovom lieku loratadine, čo potvrdzuje najnovší návrh usmernenia o bioekvivalencii (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Z údajov vyplynulo, že v prípade loratadínu je 90 % interval spoľahlivosti pre  $C_{max}$  mimo definovaného rozsahu prijateľnosti 80 – 125 % (hoci 90 % intervaly spoľahlivosti pre  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  boli uznané). Podľa tohto usmernenia môže byť širší interval prijateľný, ale len ak je vopred definovaný a odôvodnený a rieši najmä výhrady týkajúce sa bezpečnosti alebo účinnosti v prípade pacientov, ktorí menia liek. Dodatočné vysvetlenie rozšírenia rozsahu prijateľnosti, ako sa vyskytlo v prípade štúdie SZ190/08, sa preto nemôže akceptovať. Výbor CHMP dospel k záveru, že bioekvivalencia medzi liekom Loratadine Sandoz 10 a referenčným liekom sa dostatočne nepreukázala, a prijal zoznam nevyriešených otázok, pričom požiadal žiadateľa, aby znova odôvodnil bioekvivalenciu.

Žiadateľ zdôraznil, že bioekvivalencia sa dokázala pre metabolit, ktorý je zodpovedný za hlavný účinok. Boli predložené podrobné vysvetlenia štatistických výpočtov a zdokonalené použité bioanalytické metódy a žiadateľ okrem toho vysvetlil, že farmakokinetika loratadínu zvýšila jeho variabilitu v závislosti od jedinca. Toto zvýšenie vysvetľuje buď ďalšie zvýšenie počtu jedincov zapojených do štúdie, alebo rozšírenie kritérií prijateľnosti. Liek Loratadine Sandoz 10 sa používa na dlhodobú liečbu alergií, pričom ku klinickej účinnosti prispieva pôvodná zloženie aj metabolit. Liečba antagonistami  $H_1$  pre skúmanú indikáciu vyžaduje dostatočné terapeutické hladiny lieku na dobu viac ako 24 hodín, aby sa zmiernili symptómy a žiadateľ preto argumentoval, že terapeutický účinok vyjadruje AUC nezmeneného loratadínu a metabolitu lepšie ako maximálna koncentrácia samotnej pôvodnej zloženie. Z databázy farmakovigilancie spoločnosti Sandoz okrem toho vyplýva, že v súvislosti s liekom Loratadine Sandoz 10 nie sú žiadne nevyriešené výhrady týkajúce sa bezpečnosti alebo účinnosti.



Výbor CHMP potvrdil, že usmernenie a dokument otázok a odpovedí (ktoré boli platné a dostupné na internetovej stránke agentúry EMEA v čase ukončenia protokolu o štúdiu o bioekvivalencii) uvádzajú, že retrospektívne rozšírenie kritérií prijateľnosti pre výsledky  $C_{max}$  nie je prípustné. Preto s ohľadom na výsledky získané z pôvodnej štúdie, dokazujúce variačný koeficient v závislosti od jedinca 41,2 % pre  $C_{max}$ , rozšírenie intervalu spoľahlivosti by malo byť vopred určené v protokole o štúdiu pre druhú štúdiu (odôvodnenie akýchkoľvek výhrad týkajúcich sa bezpečnosti alebo účinnosti v prípade pacientov, ktorí menia liek). Argumenty žiadateľa, že zvýšenie variability  $C_{max}$  v závislosti od jedinca v druhej štúdiu asi o 5 % (variačný koeficient 46,4 %) vysvetľuje dodatočné rozšírenie kritérií prijateľnosti, nemožno prijať. Táto situácia sa mala predvídať a mala byť uvedená v protokole o štúdiu a výbor CHMP preto usudzuje, že to predstavuje závažnú námietku. Usmernenia uvádzajú, že „hodnotenie bioekvivalencie by v podstate malo byť založené na zmeraných koncentráciách pôvodnej zlúčeniny. Dôvodom je to, že  $C_{max}$  pôvodnej zlúčeniny je zvyčajne citlivejšia na zistenie rozdielov medzi zmesami, čo sa týka rýchlosti absorpcie ako  $C_{max}$  metabolitu“. Metabolit sa môže použiť ako náhrada len vtedy, keď žiadateľ uvedie presvedčivé argumenty dokazujúce, že po podaní jednej dávky nie je možné spoľahlivo zmerať pôvodnú zlúčeninu, čo nie je prípad loratadínu.

Žiadateľ požiadal o ústne vysvetlenie pred výborom, aby prediskutoval výsledok hodnotenia výboru CHMP. Predpoklad žiadateľa, že pôvodná zlúčenina je neaktívna, sa neprijal, pretože do úvahy by sa mal brať skôr absolútny účinok ako miera účinku v porovnaní s metabolitom. Aby sa pôvodná zlúčenina mohla považovať za neaktívnu, bola by potrebná výrazne nižšia úroveň účinku. Z dostupných údajov vyplýva, že pôvodná zlúčenina je merateľná, a preto sa musí zmerať na stanovenie bioekvivalencie. Dospelo sa k záveru, že akékoľvek argumenty pre rozšírenie rozsahu prijateľnosti sa musia prediskutovať vopred a musia byť uvedené v protokole.

Kým v prípade účinného metabolitu sa preukázala bioekvivalencia medzi liekom Loratadine Sandoz 10 a referenčným liekom, v prípade pôvodnej zlúčeniny sa bioekvivalencia nepreukázala. Podľa usmernení, ktoré sú v súčasnosti platné, sa v prípade generických liekov musí dokázať bioekvivalencia pre pôvodnú zlúčeninu. Lieky sa preto nemôžu považovať za bioekvivalentné a výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Loratadine Sandoz 10 je negatívny. Rozšírenie intervalov spoľahlivosti sa okrem toho v rozvrhu štúdie musí schváliť vopred.

## **ODÔVODNENIE NEGATÍVNEHO STANOVISKA**

Keďže

- retrospektívne rozšírenie intervalu spoľahlivosti podľa platných usmernení nie je prijateľné;
- bioekvivalencia medzi liekom Loratadine Sandoz 10 a referenčným liekom sa v prípade pôvodnej zlúčeniny nepreukázala;
- pomer prínosu a rizika generického lieku Loratadine Sandoz 10 sa považuje za negatívny,

výbor CHMP odporučil v príslušných členských štátoch zamietnuť vydanie povolení na uvedenie lieku na trh a dočasne zrušiť povolenie na uvedenie lieku Loratadine Sandoz 10 a súvisiace názvy na trh v členských štátoch, kde je tento liek v súčasnosti schválený (pozri prílohu I).

**PRÍLOHA III**

**PODMIENKY NA ODVOLANIE DOČASNÉHO ZRUŠENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA  
TRH**

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh splnili nasledujúce podmienky:

Žiadateľ musí v súlade s platnými usmerneniami predložiť výsledky správne naplánovanej štúdie, ktorá dokazuje bioekvivalenciu medzi liekom Loratadine Sandoz 10 a referenčným liekom.