

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI UPORABE,
PREDLAGATELJEV / IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Avstrija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Bolgarija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Loratadin Sandoz	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Češka		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Danska	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Estonija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Lomilan	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Finska	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Nemčija	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Nemčija		LORATADIN SANDOZ 10 mg TABLETTEN	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		TIRLOR	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Madžarska		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Italija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Latvija		Sandoz B.V. Verovškova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenija	Lomilan 10 mg tablettes	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Litva		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Lomilan	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Norveška	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Poljska		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Flonidan tab	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Romunija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Slovaška		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Slovenija		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nizozemska	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Španija	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Španija		LORATADINA GENPRIL 10 mg COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Švedska	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Avstrija		LORATADIN SANDOZ 10 mg	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Velika Britanija		LORATADINE 10 mg TABLETS	10 mg	Tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN RAZLOGI ZA NEGATIVNO MNENJE

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA LORATADINE SANDOZ 10 IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Loratadin je (kompetitivni, reverzibilni) zaviralec histamina na mestih receptorjev H₁, kar vodi v olajšanje simptomov alergije. Loratadin je močan, dolgo delujoči antihistaminik, ki je visoko selektiven za periferne histaminske receptorje H₁ in ima nizko afiniteto za receptorje H₁ v osrednjem živčnem sistemu in vitro ali in vivo. Histamin je pomemben posrednik v alergijski reakciji. Klinično se loratadin uporablja že več kot 10 let pri zdravljenju alergijskih obolenj, kot so konjunktivitis, atopični dermatitis, urtikarija, astma in anafilaksa. Indikacije za zdravilo Loratadine Sandoz 10, za katere je bila predložena vloga, so bile olajšanje simptomov, povezanih s sezonskim in celoletnim alergijskim rinitisom in zdravljenje simptomov kronične urtikarije. Predlagatelj je predložil vlogo za postopek ponovne uporabe zdravila Loratadine Sandoz 10 in z njim povezanih imen, 10 mg tablete, na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je odobrila Nizozemska 12. julija 2001. Ker so pomembni pomisleki o bioekvivalenci ostali nerazrešeni, je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 29(4) in zadeva je bila napotena na CHMP.

Izračunani 90 % interval zaupanja za AUC_{0-t}, AUC_{inf} in C_{max} za metabolit deskarboetoksiloratadin so bili znotraj razpona sprejemljivosti 0,80-1,25, vendar bi morala bioekvivalenca za tablete loratadina prav tako temeljiti na podatkih matičnih spojin. Ker so bili 90 % intervali zaupanja za C_{max} in AUC za matične spojine izven standardnega kriterija sprejemljivosti 0,80-1,25, so bile ugovarjajoče zadevne države članice mnenja, da bioekvivalenca med zdravilom Loratadine Sandoz 10 in referenčnim zdravilom ni bila dokazana. Predlagatelj je bil pozvan, naj odbor CHMP iz predložene študije bioekvivalence predloži podatke o matičnih spojinah ali pa naj pridobi zadovoljive utemeljitve za pomanjkanje teh podatkov. Predlagatelj je sklenil izvesti novo študijo bioekvivalence in je predložil vse podrobnosti enocentrične, randomizirane, laboratorijske, slepe, dvosmerne, navzkrižne bioekvivalenčne študije enega odmerka in odprtega zdravljenja, v kateri so primerjali hitrost in obseg absorpcije zdravila Loratadine Sandoz 10 mg tablete z referenčnim loratadinom (zdravilom Clarityne družbe Schering-Plough) v teščem stanju (študija SZ190/08). V študijo je bilo vključenih 80 oseb in ti so bili naključno razporejeni v zdravljenje. Faze zdravljenja so bile prekinjene z obdobji izpiranja po 21 dni, osebe pa so prejele enojni peroralni odmerek v obliki 1 x 10 mg tablete, pred dajanjem odmerka (0) in ob rednih intervalih po odmerku pa so jim odvzeli vzorec krvi. Koncentracije loratadina in deskarboetoksiloratadina v plazmi so določili s tekočinsko kromatografijo z MS/MS detekcijo. Validacijski postopek je podrobno opisan v študiji, analize pa so bile narejene v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse ter z mednarodnimi regulativnimi priporočili in smernicami. Klinično pomembnih nepravilnosti niso opazili, rezultati pa so potrdili odsotnost pomembnih sprememb v zdravstvenem stanju oseb. Določili so sledeče farmakokinetične parametre: AUC_{0-t}, C_{max} (primarni) in AUC_∞ območja preostanka, t_{max}, K_e, t_{1/2} (sekundarni). Glede osnovnih statističnih parametrov pri analizi AUC_∞, AUC_t in C_{max}, so bile vrednosti obeh AUC in C_{max} podvržene analizi variance (ANOVA), ki je sledila logaritemski transformaciji. Za parametrično analizo so izračunali 90 % interval zaupanja.

CHMP je ugotovil, da je bilo mesto študije zadovoljivo pregledano in da je bila študija izpeljana v skladu s smernicami dobre klinične prakse. Študija velja kot sprejemljiva za oceno farmakokinetičnih parametrov in primerno zasnovana v smislu obdobja izpiranja in vzorčenja ter postopkov vnosa zdravila. CHMP je prav tako upošteval izjavo o skladnosti dobre laboratorijske prakse v bioanalizi in je bil mnenja, da so analitične metode sprejemljive in primerno validirane ter se zdijo zadostne za natančno določanje koncentracije loratadina in deskarboetoksiloratadina v plazmi. Z vzorci se je primerno ravnalo, za ponovitev analize pa so bili predstavljeni utemeljeni razlogi. CHMP je bil prav tako mnenja, da je bila izbira farmakokinetičnih spremenljivk zadostna za to študijo in da je bil farmakokinetični izračun pravilno prikazan. Statistična analiza je bila zadostno opisana, metode za statistično oceno te bioekvivalenčne študije pa so bile sprejemljive.

Glede rezultatov je predlagatelj predložil farmakokinetične parametre za loratadin in za deskarboetoksiloratadin, pa tudi vse posamezne koncentracije v plazmi, farmakokinetične spremenljivke in

posamezne grafe. Poročali so o skupno 30 neželenih učinkih, opaženih po zaužitju odmerka, od česar je bilo verjetno 6 neželenih učinkov povezanih z obdelavo študije, 11 morda povezanih, 2 šibko povezana in 11 nepovezanih. Večina neželenih učinkov je bila označena kot blagih, najpogosteje opažen pa je bil glavobol (pri 8,8 % oseb). V zaključku je predložena študija dokazala bioekvivalenco zdravila Loratadine Sandoz 10 mg tablete z referenčnim zdravilom za AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$ za loratadin, vendar ne za parameter C_{max} . Predlagatelj je bil mnenja, da je zaradi velike variabilnosti loratadina v osebah uporaba širšega intervala zaupanja (0,75-1,33) utemeljena in da razlike v C_{max} nimajo velikega kliničnega učinka na uporabo tega zdravila pri ljudeh. Poleg tega so rezultati AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} za deskarboetoksiloratadin dokazali bioekvivalenco. Predlagatelj je, ob upoštevanju odsotnosti resnih zadržkov glede varnosti ali učinkovitosti, zaključil, da zdravilo Loratadine Sandoz 10 lahko velja kot učinkovito in varno.

CHMP je upošteval predložene podatke in izjavil, da naj, v skladu s trenutnimi smernicami (Vprašanja in odgovori na smernico o biološki razpoložljivosti in bioekvivalenci CHMP/EWP/40326/06), bioekvivalenca temelji na podatkih o matičnem zdravilu loratadin, kot je bilo potrjeno v najnovjšem osnutku smernice o bioekvivalenci (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Podatki so pokazali, da je za loratadin 90 % interval zaupanja za C_{max} izven vnaprej določenega razpona sprejemljivosti 80-125 % (čeprav so bili upoštevani 90 % intervali zaupanja za AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$). Skladno s smernicami je širši interval lahko sprejemljiv, vendar le, če je vnaprej opredeljen in utemeljen ter obravnava zlasti kakršnekoli zadržke glede varnosti ali učinkovitosti za bolnike, ki bi jim zamenjali formulacijo. Post hoc utemeljitev za razširitev razpona sprejemljivosti, kot je bila narejena pri študiji SZ190/08, zato ne more biti sprejeta. CHMP je zaključil, da bioekvivalenca med zdravili Loratadine Sandoz 10 in referenčnim zdravilom ni bila zadostno dokazana in je sprejel seznam nerešenih vprašanj, v katerem poziva predlagatelja, naj dodatno podkrepi bioekvivalenco.

Predlagatelj je poudaril, da je bioekvivalenca dokazana za metabolit, ki je odgovoren za glavni učinek. Predlagatelj je predložil podrobno razlago statističnih izračunov in uporabljenih izboljšanih bioanalitičnih metod, poleg tega pa je razložil, da farmakokinetika loratadina poveča njegovo variabilnost v osebah. To povečanje utemeljuje dodatno povečano število oseb, vključenih v študijo, ali razširitev kriterijev sprejemljivosti. Zdravilo Loratadine Sandoz 10 se uporablja za dolgotrajno zdravljenje alergij, h klinični učinkovitosti pa pripomoreta tako matična spojina kot tudi metabolit. Zdravljenje te indikacije z zaviralci H_1 zahteva zadostne terapevtske ravni zdravila v obdobju, daljšem od 24 ur, da se zagotovi olajšanje simptomov, predlagatelj pa se je glede tega zagovarjal, da terapevtski učinek najbolje predstavlja AUC nespremenjenega loratadina in metabolita, in ne le najvišja koncentracija matične spojine same. Poleg tega podatkovna baza farmakovigilance družbe Sandoz nakazuje, da ni nikakršnih nerešenih zadržkov glede varnosti ali učinkovitosti za zdravilo Loratadine Sandoz 10.

CHMP je potrdil, da smernica in dokument z vprašanji in odgovori (ki so bili v času, ko je bil protokol za bioekvivalenčno študijo končan, veljavni in na voljo na spletni strani EMEA) navajajo, da retrospektivno širjenje kriterijev sprejemljivosti za rezultate C_{max} ni dovoljeno. Zato bi moralo biti glede na rezultate, dobljene iz izvirne študije, ki dokazujejo intraindividualni koeficient variacije za C_{max} 41,2 %, širjenje intervala zaupanja v protokolu druge študije vnaprej določeno (z utemeljitvijo morebitnih zadržkov glede varnosti ali učinkovitosti za bolnike, ki bi jim zamenjali formulacijo). Predlagateljeve trditve, da povečana intraindividualna variabilnost C_{max} za približno 5 % v drugi študiji (s koeficientom variacije 46,4 %) utemeljuje post hoc širjenje kriterijev sprejemljivosti, ne morejo biti sprejete. Ta situacija bi morala biti predvidena in vključena v protokol študije, zato je CHMP mnenja, da predstavlja to pomemben ugovor. Smernice navajajo, da mora „načeloma ocena bioekvivalence temeljiti na izmerjenih koncentracijah matične spojine. Razlog za to je, da je, za razliko od C_{max} metabolita, C_{max} matične spojine navadno bolj občutljiv za zaznavo razlik v hitrosti absorpcije med posameznimi formulacijami“. Metabolit lahko uporabimo kot nadomestek le, če predlagatelj predloži prepričljive dokaze, da zanesljivo merjenje matične spojine po enkratnem odmerku ni možno, kar pa ne velja za loratadin.

Predlagatelj je zaprosil za ustna pojasnila pred odborom, da bi se posvetovali o izidu ocene CHMP. Predlagateljeva domneva, da matična spojina ni aktivna, ni bila sprejeta, saj je treba upoštevati absolutno aktivnost in ne delež aktivnosti v primerjavi z metabolitom. Da bi matično spojino uvrstili med neaktivne, bi

bila potrebna pomembno nižja raven aktivnosti. Razpoložljivi podatki kažejo, da je matična spojina merljiva in zato mora biti izmerjena, da se oceni bioekvivalenca. Zaključili so, da je treba o vseh vprašanjih glede širjenja razpona sprejemljivosti razpravljati vnaprej, in to se mora odražati tudi v protokolu.

Medtem ko je bila bioekvivalenca med zdravilom Loratadine Sandoz 10 in referenčnim zdravilom dokazana za aktivni metabolit, pa bioekvivalenca z ozirom na matično spojino ni bila dokazana. V skladu s trenutno veljavnimi smernicami mora biti za generična zdravila bioekvivalenca dokazana za matično spojino. Zato zdravila ne moreta veljati kot bioekvivalentni, CHMP pa je zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Loratadine Sandoz 10 negativno. Poleg tega mora biti razširitev intervala zaupanja sprejeta vnaprej že pri oblikovanju načrta študije.

RAZLOGI ZA NEGATIVNO MNENJE

Ob upoštevanju naslednjega:

- v skladu s trenutnimi smernicami retrospektivno širjenje intervala zaupanja ni sprejemljivo,
- bioekvivalenca med zdravilom Loratadine Sandoz 10 in referenčnim zdravilom ni bila dokazana za matično spojino,

razmerje med koristmi in tveganji za generično zdravilo Loratadine Sandoz 10 je zato negativno,

CHMP je za zdravilo Loratadine Sandoz 10 in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom v zadevnih državah članicah ter umik dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah, v katerih je zdravilo trenutno odobreno.

DODATEK III

POGOJI ZA PREKLIC UMIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, zagotovijo, da imetnik(-i) dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjujejo sledeče pogoje:

Predlagatelj mora predložiti rezultate pravilno načrtovane študije, ki dokazuje bioekvivalenco med zdravilom Loratadine Sandoz 10 in referenčnim zdravilom, v skladu s trenutnimi smernicami.