

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA, ADMINISTRERINGSSÄTT
OCH SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedelsnamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>
Österrike	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
Bulgarien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Loratadin Sandoz	10 mg	Tablett	Oral användning
Tjeckien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Tablett	Oral användning
Estland		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Lomilan	10 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedelsnamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>
Tyskland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Tyskland		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		TIRLOR	10 mg	Tablett	Oral användning
Ungern		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Loratadin Sandoz 10 mg tableta	10 mg	Tablett	Oral användning
Italien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Tablett	Oral användning
Lettland		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Tablett	Oral användning
Litauen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Lomilan	10 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna		Loratadine Sandoz 10, tablett 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedelsnamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Norge	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablett	Oral användning
Polen		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Flonidan tab	10 mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Tablett	Oral användning
Rumänien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimate	10 mg	Tablett	Oral användning
Slovakien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Tablett	Oral användning
Slovenien		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Nederländerna	Florin 10 mg tablete	10 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Cortes Catalanes, 764 08013-Barcelona Spanien		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedelsnamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>
Sverige	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Tablett	Oral användning
Storbritannien	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Storbritannien		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Tablett	Oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL NEGATIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LORATADINE SANDOZ 10 MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Loratadin är ett antihistamin som blockerar H1-receptorer (kompetitivt, reversibelt), vilket lindrar allergiska besvär. Loratadin är ett kraftigt, långtidsverkande antihistamin med hög selektivitet för perifera histamin-H1-receptorer och låg affinitet för H1-receptorer i centrala nervsystemet in vitro eller in vivo. Histamin är en viktig mediator för den allergiska reaktionen. Inom sjukvården har loratadin använts i över 10 år för att behandla allergisjukdomar såsom konjunktivit, atopisk dermatit, nässelfeber, astma och anafylaxi. De sökta indikationerna för Loratadine Sandoz 10 var lindring av besvär vid säsongsbunden och perenn allergisk rinit och behandling av symtom på kronisk nässelfeber. Sökanden lämnade in en ansökan om ett förfarande för upprepad användning gällande Loratadine Sandoz 10 med synonymer, 10 mg tabletter, med utgångspunkt från det godkännande för försäljning som beviljades av Nederländerna den 12 juli 2001. Eftersom omfattande invändningar gällande bioekvivalensen kvarstod, inleddes ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4 och förfarandet hänsköts till CHMP.

Det beräknade 90-procentiga konfidensintervallet för AUC_{0-t}, AUC_{inf} och C_{max} för metaboliten desloratadin låg inom acceptansintervallet på 0,80–1,25, men bioekvivalensen för loratadintabletter bör också baseras på data om modersubstansen. Eftersom det 90-procentiga konfidensintervallet för C_{max} och AUC för modersubstansen låg utanför acceptanskriteriet 0,80–1,25 ansåg de berörda medlemsstater som hade invändningar att bioekvivalensen mellan Loratadine Sandoz 10 och referensläkemedlet inte kunde fastställas. Sökanden ombads att förse CHMP med data om modersubstansen från den inlämnade bioekvivalensstudien eller att tillhandahålla tillfredsställande skäl till avsaknaden av dessa data. Sökanden beslutade att genomföra en ny bioekvivalensstudie och lämnade in fullständig information om en randomiserad, öppen (blind för laboratoriet) singelcenterstudie av bioekvivalensen med en enda dos och tvåvägs crossover där absorptionens hastighet och omfattning för Loratadine Sandoz 10 mg tabletter jämfördes med referensläkemedlet med loratadin (Claritin från Schering-Plough) i fastande tillstånd (studie SZ190/08). 80 personer ingick i studien och tilldelades slumpmässigt en behandling. Behandlingsfaserna följdes av en läkemedelsfri period på 21 dagar och försökspersonerna behandlades med en enda oral dos om 1 x 10 mg tablett. Blodprovtagning utfördes före dosering (0) samt med regelbundna intervaller efter dosering. Koncentrationerna av loratadin och desloratadin i plasma fastställdes med hjälp av en vätskekromatografianalys med MS/MS-detektion. Valideringsprocessen beskrevs i detalj och studien och analyserna utfördes i enlighet med god laboratoriesed och med internationella rekommendationer och riktlinjer. Inga kliniskt signifikanta avvikelser observerades och resultaten bekräftade avsaknaden av betydande förändringar i försökspersonernas hälsotillstånd. Följande farmakokinetiska parametrar fastställdes: AUC_{0-t}, C_{max} (primär) och AUC_∞ återstående område, t_{max}, K_e, t_{1/2} (sekundär). När det gäller den grundläggande statistiska analysen av parametrarna AUC_∞, AUC_t och C_{max}, bedömdes både AUC-värdena och C_{max}-värdet genom variansanalys (ANOVA) efter den logaritmiska omvandlingen. Det 90-procentiga konfidensintervallet beräknades för parameteranalysen.

CHMP konstaterade att platsen för studien hade inspekterats på ett tillfredsställande sätt och att studien hade utförts i enlighet med riktlinjerna för god klinisk praxis. Studien ansågs vara godtagbar för bedömning av PK-parametrar och korrekt utformad när det gäller läkemedelsfria perioder, provtagningsperioder och procedurer för läkemedelsintag. CHMP noterade också yttrandet om efterlevnad av god laboratoriesed vid bioanalys och ansåg att analysmetoderna är godtagbara och korrekt validerade och tycks kunna fastställa koncentrationen av loratadin och desloratadin i plasma på ett korrekt sätt. Proverna hanterades på ett tillfredsställande sätt och rimliga skäl till upprepning av analysen lades fram. CHMP ansåg dessutom att valet av farmakokinetiska variabler var lämpligt för studien och att den farmakokinetiska beräkningen presenterades på ett korrekt sätt. Den statistiska analysen beskrevs på ett tillfredsställande sätt och metoderna för statistisk bedömning av bioekvivalensstudien var godtagbara.

När det gäller resultaten tillhandahöll sökanden de farmakokinetiska parametrarna för loratadin och desloratadin samt alla individuella plasmakoncentrationer, farmakokinetiska variabler och individuella diagram. Sammanlagt rapporterades 30 oönskade händelser efter dosering, varav 6 förmodligen hade samband med behandlingen i studien, 11 eventuellt hade samband, 2 hade avlägset samband och 11 inte hade något samband. Majoriteten av de oönskade händelserna ansågs vara lindriga och den vanligast förekommande var huvudvärk (8,8 procent av försökspersonerna). Sammanfattningsvis påvisar den inlämnade studien bioekvivalensen för loratadin mellan Loratadine Sandoz 10 mg tabletter och referensläkemedlet för parametrarna AUC_{0-t} och $AUC_{0-\infty}$, men inte för parametern C_{max} . Med tanke på den stora intraindividuell variabiliteten för loratadin ansåg sökanden att användningen av ett större konfidensintervall (0,75–1,33) var berättigad, och att skillnaderna när det gäller C_{max} inte har någon större klinisk påverkan på användningen av läkemedlet hos vuxna. Dessutom påvisades bioekvivalens för desloratadin genom resultaten för AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} . Med beaktande av avsaknaden av allvariga farhågor gällande säkerhet och effekt, fastslog sökanden att Loratadine Sandoz 10 kan anses vara ett effektivt och säkert läkemedel.

CHMP beaktade de data som presenterats och konstaterade att bioekvivalensen, enligt gällande riktlinjer (Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline CHMP/EWP/40326/06), bör baseras på data om moderssubstanten, dvs. loratadin, vilket bekräftas i det senaste förslaget till riktlinjer om bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Enligt aktuella data om loratadin ligger det 90-procentiga konfidensintervallet för C_{max} utanför det definierade acceptansintervallet på 80–125 procent (de 90-procentiga konfidensintervallen för AUC_{0-t} och $AUC_{0-\infty}$ uppfylldes dock). Enligt riktlinjerna kan ett större intervall godkännas, dock endast om det definieras och motiveras på förhand och särskild hänsyn tas till alla eventuella betänkligheter kring säkerhet och effekt för patienter som byter mellan formuleringar. En i efterhand formulerad motivering till att utöka acceptansintervallet, som var fallet i studie SZ190/08, kan därför inte godtas. CHMP konstaterade att bioekvivalensen mellan Loratadine Sandoz 10 och referensläkemedlet inte hade påvisats på ett tillfredsställande sätt och sammanställde en lista över kvarstående frågor som sökanden ombads att besvara för att ytterligare bestyrka bioekvivalensen.

Sökanden betonade att bioekvivalensen hade påvisats för metaboliten, som svarar för den främsta effekten. Detaljerade förklaringar av de statistiska beräkningarna och de förbättrade bioanalytiska metoderna som använts tillhandahölls och dessutom förklarade sökanden att farmakokinetiken för loratadin ökade den intraindividuell variabiliteten. Denna ökning motiverar antingen ett utökat antal försökspersoner i studien eller en utvidgning av acceptanskriterierna. Loratadine Sandoz 10 används vid långtidsbehandling av allergier och både moderssubstanten och metaboliten bidrar till den kliniska effekten. Behandling med H1-antagonister för den sökta indikationen kräver tillräckligt höga terapeutiska läkemedelsnivåer under en längre period än 24 timmar för symtomlindring. Sökanden hävdade därför att den terapeutiska effekten bäst representeras av AUC för oförändrat loratadin och metaboliten snarare än toppkoncentrationen för enbart moderssubstanten. Enligt databasen för läkemedelssäkerhet för Sandoz finns det dessutom inga obesvarade frågor gällande säkerhet eller effekt för Loratadine Sandoz 10.

CHMP bekräftade att en retrospektiv utvidgning av acceptanskriterierna för C_{max} -resultaten inte är tillåten enligt riktlinjerna och dokumentet med frågor och svar (som var giltiga och tillgängliga på EMEA:s webbsida när protokollet för bioekvivalensstudien sammanställdes). Mot bakgrund av resultaten från den ursprungliga studien, som påvisade en intraindividuell variationskoefficient på 41,2 procent för C_{max} , borde en utvidgning av konfidensintervallet ha formulerats på förhand i protokollet till den andra studien (där man också skulle ha rättfärdigat alla eventuella betänkligheter kring säkerhet och effekt för patienter som byter mellan formuleringar). Sökandens argument att ökningen på cirka 5 procent av den intraindividuell variabiliteten för C_{max} i den andra studien (variationskoefficienten 46,4 procent) berättigar en utvidgning av acceptanskriterierna i efterhand kan därför inte accepteras. Denna situation borde ha förutsetts och tagits med i protokollet till studien, varför CHMP anser att detta är en viktig invändning. Enligt riktlinjerna ska bedömningen av bioekvivalens i princip baseras på uppmätta koncentrationer av moderssubstanten av den anledningen att C_{max} för moderssubstanten normalt har högre sensitivitet än C_{max} för metaboliten vid detektion av absorptionskillnader mellan olika formuleringar. Metaboliten kan endast användas som surrogat om

sökanden lägger fram övertygande bevis för att det inte går att göra tillförlitliga mätningar av modersubstansen efter en enda administrering, vilket inte är fallet när det gäller loratadin.

Sökanden begärde en muntlig förklaring inför kommittén för att diskutera resultatet av CHMP:s bedömning. Sökandens antagande att modersubstansen är inaktiv godtogs inte, eftersom den absoluta aktiviteten borde ha tagits med i beräkningen snarare än aktivitetskvoten i förhållande till metaboliten. En avsevärt lägre aktivitetsnivå skulle ha krävts för att betrakta modersubstansen som inaktiv. Tillgängliga data visar att modersubstansen är mätbar, och därför måste mätas för att bioekvivalensen ska kunna bedömas. Man ansåg därför att eventuella argument för att utvidga acceptansintervallet måste diskuteras på förhand och återges i protokollet.

Bioekvivalensen mellan Loratadine Sandoz 10 och referensläkemedlet påvisades för den aktiva metaboliten, men inte för modersubstansen. Enligt gällande riktlinjer måste bioekvivalensen påvisas för modersubstansen när det gäller generiska läkemedel. Läkemedlen kan därför inte anses vara bioekvivalenta och CHMP slog fast att nytta/riskförhållandet för Loratadine Sandoz 10 är negativt. Utvidgningen av konfidensintervallen borde dessutom ha skett på förhand när studien utformades.

SKÄL TILL NEGATIVT YTTRANDE

CHMP har rekommenderat att Loratadine Sandoz 10 med synonymer (se bilaga 1) inte godkänns för försäljning i berörda medlemsstater och att godkännandet för försäljning återkallas i de medlemsstater där läkemedlet för närvarande är godkänt, med beaktande av följande:

- Retrospektiv utvidgning av konfidensintervallet är inte tillåtet enligt gällande riktlinjer.
- Bioekvivalensen mellan Loratadine Sandoz 10 och referensläkemedlet har inte påvisats för modersubstansen.
- Nytt/riskförhållandet för generiskt Loratadine Sandoz 10 anses därför vara negativt.

BILAGA III

VILLKOR FÖR HÄVANDE AV ÅTERKALLANDET AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

De nationella behöriga myndigheterna ska, under samordning av referensmedlemsstaten, säkerställa att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännandet för försäljning:

Sökanden ska lämna in resultaten av en korrekt planerad studie som påvisar bioekvivalensen mellan Loratadine Sandoz 10 och referensläkemedlet i enlighet med gällande riktlinjer.