

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, LAS FORMAS FARMACÉUTICAS, LAS DOSIS Y LAS VÍAS DE
ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y SOLICITANTES Y TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

| <u>Estado miembro UE/EEE</u> | <u>Titular de la autorización de comercialización</u> | <u>Solicitante</u> | <u>Nombre de fantasía</u> | <u>Dosis</u> | <u>Forma farmacéutica</u> | <u>Vía de administración</u> |
|----------------------------------|---|--|---|--------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Austria | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | Lictyn 10 mg – Tabletten | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Bulgaria | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Loratadin Sandoz | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| República Checa | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Loratadin Sandoz 10 mg tablety | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Dinamarca | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | LORATADIN SANDOZ | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Estonia | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Lomilan | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Finlandia | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | LORATADIN SANDOZ 10 MG | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Francia | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé | 10 mg | Comprimido | Vía oral |

| <u>Estado miembro UE/EEE</u> | <u>Titular de la autorización de comercialización</u> | <u>Solicitante</u> | <u>Nombre de fantasía</u> | <u>Dosis</u> | <u>Forma farmacéutica</u> | <u>Vía de administración</u> |
|----------------------------------|--|--|--|--------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Alemania | Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Alemania | | LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Grecia | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | TIRLOR | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Hungría | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Loratadin Sandoz 10 mg tabletta | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Italia | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Letonia | | Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Eslovenia | Lomilan 10 mg tabletes | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Lituania | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Lomilan | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Países Bajos | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | | Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg | 10 mg | Comprimido | Vía oral |

| <u>Estado miembro UE/EEE</u> | <u>Titular de la autorización de comercialización</u> | <u>Solicitante</u> | <u>Nombre de fantasía</u> | <u>Dosis</u> | <u>Forma farmacéutica</u> | <u>Vía de administración</u> |
|----------------------------------|---|--|---|--------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Noruega | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | LORATADIN SANDOZ 10 MG | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Polonia | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Flonidan tab | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Portugal | Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra | | LORATADINE SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Rumanía | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Loratadina SANDOZ 10 mg comprimite | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| República Eslovaca | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Flonidan 10 mg tablety | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Eslovenia | | Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Bajos | Florin 10 mg tablete | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| España | Sandoz Farmacéutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona España | | LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG | 10 mg | Comprimido | Vía oral |

| <u>Estado miembro</u> <u>UE/EEE</u> | <u>Titular de la autorización de comercialización</u> | <u>Solicitante</u> | <u>Nombre de fantasía</u> | <u>Dosis</u> | <u>Forma farmacéutica</u> | <u>Vía de administración</u> |
|--|---|--------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| Suecia | Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria | | LORATADIN SANDOZ 10 MG | 10 mg | Comprimido | Vía oral |
| Reino Unido | Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Reino Unido | | LORATADINE 10 MG TABLETS | 10 mg | Comprimido | Vía oral |

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN DESFAVORABLE

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LORATADINA SANDOZ 10 Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

La loratadina es un antagonista competitivo y reversible de la histamina en los receptores H_1 que alivia los síntomas alérgicos. Se trata de un antihistamínico potente y de acción prolongada que muestra una elevada selectividad por los receptores histamínicos H_1 periféricos y una escasa afinidad por los receptores H_1 en el sistema nervioso central (SNC), tanto *in vitro* como *in vivo*. La histamina es un importante mediador de la reacción alérgica. En el contexto clínico, la loratadina se utiliza desde hace más de 10 años para el tratamiento de trastornos alérgicos como la conjuntivitis, la dermatitis atópica, la urticaria, el asma y la anafilaxia. Las indicaciones propuestas para Loratadina Sandoz 10 son el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne y el tratamiento de los síntomas de urticaria crónica. El solicitante presentó una solicitud para un procedimiento de reconocimiento mutuo de uso repetido de Loratadina Sandoz 10 y nombres asociados, comprimidos de 10 mg, sobre la base de la autorización de comercialización concedida por los Países Bajos el 12 de julio de 2001. Puesto que las principales objeciones relacionadas con la bioequivalencia seguían sin resolverse, se remitió al CHMP un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 29, apartado 4.

Los IC del 90% calculados, respectivamente, para el AUC_{0-t} , el AUC_{inf} y la C_{max} del metabolito descarboetoxiloratadina estaban dentro del intervalo de aceptación de 0,80-1,25, pero la bioequivalencia de loratadina comprimidos debe basarse también en los datos del compuesto original, y como los IC del 90% para la C_{max} y los AUC del compuesto original quedaban fuera del criterio de aceptación habitual del 0,80-1,25, los Estados miembros concernidos contrarios a la autorización consideraban que no se había demostrado la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 y el producto de referencia. Se pidió al solicitante que presentara al CHMP datos del compuesto original derivados del estudio de bioequivalencia presentado, o que justificara debidamente la ausencia de tales datos. El solicitante decidió realizar un nuevo estudio de bioequivalencia y presentó los datos completos de un estudio de bioequivalencia monocéntrico, abierto, aleatorizado, enmascarado, de dosis única, cruzado de dos vías, para comparar la velocidad y el grado de absorción de Loratadina Sandoz 10 mg comprimidos con los de la loratadina de referencia (Clarityne de Schering-Plough) en condiciones de ayuno (estudio SZ190/08). Se seleccionaron 80 sujetos y se les asignó tratamiento aleatoriamente. Se dejó entre las fases de tratamiento un periodo de lavado de 21 días. Los sujetos recibieron una dosis única en forma de un comprimido de 10 mg y se les extrajo sangre antes de la dosis (0) y a intervalos regulares después. Las concentraciones plasmáticas de loratadina y descarboetoxiloratadina se determinaron utilizando un método de cromatografía de líquidos con detección EM-EM. Se describió el proceso de validación con detalle y el estudio y los análisis se realizaron de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio, así como con las recomendaciones y directrices de los organismos reguladores internacionales. No se observaron anomalías clínicamente significativas y los resultados confirmaron la ausencia de cambios relevantes en el estado de salud de los sujetos. Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: AUC_{0-T} , C_{max} (principales) y área residual AUC_{∞} , t_{max} , K_{e} , $t_{1/2}$ (secundarios). En cuanto al análisis de los parámetros estadísticos básicos de AUC_{∞} , AUC_t y C_{max} , tanto los valores de los dos AUC como de la C_{max} se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA), después de su transformación logarítmica. Para el análisis paramétrico, se calculó el intervalo de confianza del 90%.

El CHMP consideró que la inspección del centro del estudio había sido satisfactoria y que el estudio se había realizado de conformidad con las directrices de BPC. Asimismo, consideró que el estudio era aceptable para la estimación de los parámetros farmacocinéticos y que había sido correctamente diseñado en lo relativo al lavado, los períodos de muestreo y los procedimientos de administración del fármaco. El CHMP también aceptó la declaración de cumplimiento de las BPL en los bioanálisis y consideró que los métodos analíticos eran aceptables, habían sido debidamente validados y parecían adecuados para determinar con precisión las concentraciones plasmáticas de la loratadina y la descarboetoxiloratadina. Las muestras habían sido debidamente procesadas y se habían dado razones plausibles para repetir los análisis. El CHMP consideró

asimismo que la elección de las variables farmacocinéticas era adecuada para el estudio y que los cálculos farmacocinéticos se habían presentado correctamente. Los análisis estadísticos se habían descrito de forma adecuada y los métodos utilizados para la evaluación estadística del estudio se consideraron aceptables.

En cuanto a los resultados, el solicitante presentó los parámetros farmacocinéticos de la loratadina y la descarboetoxiloratadina, así como las correspondientes concentraciones plasmáticas, variables farmacocinéticas y gráficos. En total, se notificaron 30 acontecimientos adversos tras la administración de la dosis, de los cuales seis estaban probablemente relacionados, 11 posiblemente relacionados, 2 remotamente relacionados y 11 no relacionados con el tratamiento del estudio. La mayor parte de los acontecimientos adversos se consideraron leves y el más frecuente fue la cefalea (8,8% de los sujetos). En conclusión, el estudio presentado demostraba la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 mg comprimidos y el producto de referencia en lo que respecta al AUC_{0-t} y el $AUC_{0-\infty}$ de la loratadina, pero no a la C_{max} . El solicitante consideró que la marcada variabilidad intraindividual de la loratadina justificaba el uso de un IC más amplio (0,75–1,33) y que las diferencias en la C_{max} no tenían ningún efecto clínico importante en el uso de este producto en seres humanos. Por otra parte, los resultados del AUC_{0-T} , el $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de la descarboetoxiloratadina demostraban su bioequivalencia. El solicitante, dada la ausencia de problemas graves relacionados con la seguridad o la eficacia, concluyó que Loratadina Sandoz 10 podía considerarse eficaz y seguro.

El CHMP analizó los datos presentados y consideró que, de conformidad con la directriz actual del CHMP (*Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline* CHMP/EWP/40326/06), la bioequivalencia debe basarse preferiblemente en datos referidos al compuesto original, la loratadina, como se establece en el borrador más reciente de la directriz sobre bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401 Rev. 1). Los datos indicaban que, en el caso de la loratadina, el intervalo de confianza del 90% para la C_{max} quedaba fuera del intervalo de aceptación predefinido del 80–125% (aunque se cumplieran los intervalos de confianza del 90% para el AUC_{0-T} y el $AUC_{0-\infty}$). Según la directriz, se puede aceptar un intervalo más amplio, pero sólo si se define y justifica a priori, teniendo en cuenta sobre todo los problemas de seguridad o eficacia para los pacientes que cambien de una formulación a otra. Por tanto, no puede aceptarse una justificación a posteriori para ampliar el intervalo de aceptación en el estudio SZ190/08. El CHMP concluyó que la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 y el producto de referencia no había quedado suficientemente demostrada y aprobó una Lista de cuestiones pendientes en la que pedía al solicitante que justificara más dicha bioequivalencia.

El solicitante insistió en que había demostrado la bioequivalencia del metabolito, que es el responsable del efecto principal. Presentó explicaciones detalladas de los cálculos estadísticos y de los métodos bioanalíticos mejorados que se habían utilizado y, además, explicó que la farmacocinética de la loratadina aumentaba su variabilidad interindividual. Este incremento justifica tanto un aumento adicional del número de sujetos incluidos en el estudio como una ampliación de los criterios de aceptación. Loratadina Sandoz 10 se utiliza para el tratamiento a largo plazo de las alergias y tanto el compuesto original como el metabolito contribuyen a su eficacia clínica. El tratamiento con antagonistas H₁ para la indicación propuesta exige unas concentraciones terapéuticas suficientes del medicamento durante más de 24 horas para conseguir un alivio de los síntomas, por lo que el solicitante alegó que el efecto terapéutico estaba mejor representado por el AUC de la loratadina intacta y del metabolito que por la concentración máxima de sólo el compuesto original. Por otra parte, la base de datos de farmacovigilancia de Sandoz indica que no se han comunicado problemas de seguridad o de eficacia con Loratadina Sandoz 10.

El CHMP confirmó que la Directriz y el Documento de preguntas y respuestas (válidos y disponibles a través del sitio web de la EMEA en el momento de concluir el protocolo del estudio de bioequivalencia) no permiten la ampliación a posteriori de los criterios de aceptación de los resultados de la C_{max} . Por consiguiente, a la vista de los resultados obtenidos en el estudio original, que indican un CV intraindividual del 41,2% para la C_{max} , tendría que haberse decidido a priori una ampliación del intervalo de confianza en el protocolo del segundo estudio (para justificar cualquier problema de seguridad o de eficacia en los pacientes que cambian de formulación). No puede aceptarse el argumento utilizado por el solicitante de que un

incremento del 5% en la variabilidad intraindividual de la C_{\max} en el segundo estudio (CV del 46,4%) justifica la ampliación a posteriori de los criterios de aceptación. Esta situación tendría que haberse previsto y reflejado en el protocolo del estudio y, por tanto, el CHMP consideró que constituye una objeción importante. En las directrices se dice que «en principio, la evaluación de la bioequivalencia debe basarse en concentraciones medidas del compuesto original. La razón de ello es que la C_{\max} del compuesto original suele ser más sensible para detectar diferencias entre formulaciones en la velocidad de absorción que la C_{\max} de un metabolito». El metabolito puede utilizarse como sustituto únicamente si el solicitante puede justificar de manera convincente la imposibilidad de medir con exactitud el compuesto original después de la administración de una dosis única, pero no es ése el caso de la loratadina.

El solicitante solicitó la presentación de alegaciones verbales ante el comité para abordar el resultado de la evaluación hecha por éste. Se rechazó su hipótesis de que el compuesto original es inactivo, ya que debe tenerse en cuenta la actividad absoluta y no la actividad relativa en comparación con el metabolito. Para considerar que el compuesto original es inactivo, su grado de actividad tendría que haber sido significativamente menor. Los datos disponibles indican que el compuesto original puede medirse y, por tanto, tiene que medirse para evaluar la bioequivalencia. Se llegó a la conclusión de que el argumento utilizado para justificar la ampliación del intervalo de aceptación debía haberse propuesto a priori y reflejado en el protocolo.

Aunque se había demostrado la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 y el producto de referencia en lo que respecta al metabolito activo, no se había demostrado en lo que respecta al compuesto original. Según las directrices actuales, en los productos genéricos hay que demostrar la bioequivalencia con respecto al compuesto original. Por consiguiente, no se puede considerar que los productos sean bioequivalentes y el CHMP llegó a la conclusión de que la relación entre beneficio y riesgo de Loratadina Sandoz 10 era negativa. Por otra parte, la ampliación de los intervalos de confianza debía haberse decidido a priori y reflejado en el diseño del estudio.

MOTIVOS DEL DICTAMEN DESFAVORABLE

Considerando

- que la ampliación a posteriori del intervalo de confianza no es aceptable, de conformidad con las directrices actuales,
- que no se ha demostrado la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 y el producto de referencia en lo que respecta al compuesto original,
- que la relación entre beneficio y riesgo del producto genérico Loratadina Sandoz 10 es, por tanto, negativa,

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros concernidos y suspender la autorización de comercialización en los Estados miembros en los que el producto está actualmente autorizado, para Loratadina Sandoz 10 y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

**CONDICIONES PARA EL LEVANTAMIENTO DE LA SUSPENSIÓN DE LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán velar por que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

El solicitante debe presentar los resultados de un estudio correctamente diseñado que demuestre la bioequivalencia entre Loratadina Sandoz 10 y el producto de referencia de conformidad con las directrices actuales.