

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTES / TITULARES DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		Lictyn 10 mg – Tabletten	10 mg	Comprimido	Via oral
Bulgária		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Loratadin Sandoz	10 mg	Comprimido	Via oral
República Checa		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Loratadin Sandoz 10 mg tablety	10 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		LORATADIN SANDOZ	10 mg	Comprimido	Via oral
Estónia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Lomilan	10 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimido	Via oral
França		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Loratadine SANDOZ CONSEIL 10 mg comprimé	10 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Raiffeisenstr. 11 D-83607 Holzkirchen Alemanha		LORATADIN SANDOZ 10 MG TABLETTEN	10 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		TIRLOR	10 mg	Comprimido	Via oral
Hungria		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Loratadin Sandoz 10 mg tabletta	10 mg	Comprimido	Via oral
Itália		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	LORATADINA HEXAL AG 10 mg compresse	10 mg	Comprimido	Via oral
Letónia		Sandoz B.V. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Lomilan 10 mg tabletes	10 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Lomilan	10 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos		Loratadine Sandoz 10, tabletten 10 mg	10 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimido	Via oral
Polónia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Flonidan tab	10 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. PRT Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra		LORATADINA SANDOZ 10 MG COMPRIMIDOS	10 mg	Comprimido	Via oral
Roménia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Loratadina SANDOZ 10 mg comprimato	10 mg	Comprimido	Via oral
Eslováquia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Flonidan 10 mg tablety	10 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia		Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere Países Baixos	Florin 10 mg tablete	10 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Sandoz Farmacêutica, S.A. Gran Via de los Corts Catalanes, 764 08013-Barcelona Espanha		LORATADINA GENPRIL 10 MG COMPRIMIDOS EFG	10 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria		LORATADIN SANDOZ 10 MG	10 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Sandoz Limited Woolmer way Bordon, Hants, GU35 9 QE Reino Unido		LORATADINE 10 MG TABLETS	10 mg	Comprimido	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER NEGATIVO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE LORATADINE SANDOZ 10 E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

A loratadina é um antagonista da histamina nos receptores H1 (competitivo, reversível) que conduz ao alívio dos sintomas de alergia. A loratadina é um potente anti-histamínico de acção prolongada com uma selectividade elevada para os receptores periféricos H1 da histamina e uma baixa afinidade para os receptores H1 do sistema nervoso central (SNC), tanto *in vitro* como *in vivo*. A histamina é um mediador importante da reacção alérgica. Há mais de 10 anos que a loratadina é utilizada clinicamente no tratamento de perturbações alérgicas tais como a conjuntivite, dermatite atópica, urticária, asma e anafilaxia. As indicações pretendidas para o Loratadine Sandoz 10 eram o alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal e perene e o tratamento dos sintomas de urticária crónica. O requerente submeteu um pedido referente a um procedimento relativo à utilização repetida de Loratadine Sandoz 10 e denominações associadas, comprimidos de 10 mg, tendo como base a autorização de introdução no mercado concedida pelos Países Baixos em 12 de Julho de 2001. Dado que importantes objecções a nível da bioequivalência não se encontravam resolvidas, foi iniciado um procedimento de consulta nos termos do n.º 4 do artigo 29.º, tendo o procedimento sido remetido ao CHMP.

O IC 90 % calculado para a AUC_{0-t}, a AUC_{inf} e a C_{max} do metabolito descarboetoxiloratadina encontrava-se no intervalo de aceitação de 0,80 – 1,25. Porém, a bioequivalência dos comprimidos de loratadina deve também basear-se nos dados da substância activa original. Dado que o IC 90 % para a C_{max} e a AUC da substância activa original se encontrava fora dos limites do intervalo de aceitação padrão, de 0,80 – 1,25, os Estados-Membros envolvidos que levantaram objecções consideraram que a bioequivalência entre o Loratadine Sandoz 10 e o medicamento de referência não tinha sido estabelecida. O CHMP pediu ao Requerente que fornecesse dados sobre a substância activa original a partir do estudo de bioequivalência submetido ou que proporcionasse justificações satisfatórias para a ausência destes dados. O requerente decidiu efectuar um novo estudo de BE e submeteu os detalhes completos de um estudo de bioequivalência de laboratório, aberto, de dose única, aleatorizado, em centro único, cruzado de 2 vias, com ocultação, no qual a taxa e o nível de absorção de Loratadine Sandoz 10 mg tablets foram comparados com o medicamento de referência de loratadina (Clarityne da Schering-Plough) em condições de jejum (Estudo SZ190/08). Foram incluídos 80 indivíduos no estudo, os quais foram distribuídos aleatoriamente pelos tratamentos. As fases de tratamento foram separadas por um período de eliminação de 21 dias. Os participantes receberam uma dose única oral na forma de 1x comprimido de 10 mg. Foram executadas análises sanguíneas antes da administração (0) e a intervalos regulares depois da toma do medicamento. As concentrações plasmáticas de loratadina e descarboetoxiloratadina foram determinadas por cromatografia líquida com detecção por espectrometria de massa MS-MS. O processo de validação foi descrito detalhadamente, e o estudo e as análises foram executados em conformidade com as BPL e as normas orientadoras e recomendações regulamentares internacionais. Não se observaram anomalias clinicamente significativas e os resultados confirmaram a ausência de alterações importantes no estado de saúde dos doentes. Foram determinados os seguintes parâmetros farmacocinéticos: AUC_{0-t}, C_{max} (principal) e AUC_∞, área residual, t_{max}, K_e, t_{1/2} (secundário). No que respeita à análise estatística básica dos parâmetros AUC_∞, AUC_t e C_{max}, os valores de AUC e C_{max} foram sujeitos a uma análise de variância (ANOVA), após transformação logarítmica. Na análise paramétrica, foi calculado o intervalo de confiança de 90 %.

O CHMP notou que o local do estudo tinha sido sujeito a uma inspecção satisfatória e que o estudo foi executado de acordo com as orientações das BPC. O estudo foi considerado aceitável no que respeita à estimativa dos parâmetros FC, apresentando um desenho adequado em termos de eliminação, períodos de amostragem e procedimentos de administração dos medicamentos. O CHMP notou igualmente a declaração de conformidade com as BPL na bio-análise e considerou que os métodos analíticos são aceitáveis, adequadamente validados e parecem ser adequados para determinar com precisão as concentrações de loratadina e descarboetoxiloratadina no plasma. As amostras foram adequadamente manuseadas e as razões apresentadas para a repetição da análise eram plausíveis. O CHMP considerou igualmente que a escolha das variáveis farmacocinéticas era adequada para este estudo e que os cálculos farmacocinéticos foram

apresentados correctamente. A análise estatística foi descrita adequadamente e os métodos de avaliação estatística deste estudo de bioequivalência eram aceitáveis.

No que se refere aos resultados, o requerente forneceu os parâmetros farmacocinéticos da loratadina e da descarboetoxiloratadina, assim como todas as concentrações plasmáticas individuais, as variáveis farmacocinéticas e os gráficos individuais. Foi comunicado um número total de 30 eventos adversos pós-dose, sendo 6 eventos adversos provavelmente relacionados com o tratamento do estudo, 11 possivelmente relacionados com o tratamento do estudo, 2 vagamente relacionados com o tratamento do estudo, e 11 não relacionados com o tratamento do estudo. Na sua maioria, os eventos adversos foram considerados ligeiros e o mais frequente foi a cefaleia (8,8 % dos participantes). Em conclusão, o estudo submetido demonstra a bioequivalência de Loratadine Sandoz 10mg tablets com o medicamento de referência no que se refere à AUC_{0-t} e à $AUC_{0-\infty}$ da loratadina, mas não em relação ao parâmetro C_{max} . O requerente considerou que a utilização de um IC mais alargado (0,75 – 1,33) se justificava devido à elevada variabilidade intra-individual da loratadina, e que as diferenças a nível da C_{max} não têm um efeito clínico importante no que respeita à utilização deste medicamento em seres humanos. Além disso, os resultados relativos à AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} da descarboetoxiloratadina demonstravam a bioequivalência. Por conseguinte, o requerente, tendo em consideração a inexistência de preocupações graves sobre a segurança e a eficácia, concluiu que Loratadine Sandoz 10 pode ser considerado eficaz e seguro.

O CHMP teve em consideração os dados apresentados e declarou que, em conformidade com a presente norma orientadora (Perguntas e respostas relativas à orientação sobre biodisponibilidade e bioequivalência – *Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline* – CHMP/EWP/40326/06), a bioequivalência deve preferencialmente basear-se em dados relativos à substância activa original, loratadina, o que é confirmado pela mais recente proposta de norma orientadora sobre bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Os dados demonstraram que, em relação à loratadina, o intervalo de confiança de 90 % relativo à C_{max} se encontra fora do intervalo de aceitação predefinido de 80 – 125 % (apesar dos intervalos de confiança de 90 % relativos à AUC_{0-t} e à $AUC_{0-\infty}$ terem sido respeitados). De acordo com a norma orientadora, um intervalo mais alargado pode ser aceitável, mas apenas no caso em que tenha sido prospectivamente definido e justificado, com uma abordagem específica de quaisquer preocupações sobre a segurança ou a eficácia em doentes que mudem de formulação. A justificação do alargamento do intervalo de aceitação no estudo SZ190/08 foi *post hoc*, pelo que não pode ser considerada aceitável. O CHMP concluiu que a bioequivalência entre Loratadine Sandoz 10 e o medicamento de referência não foi demonstrada de forma suficiente e adoptou uma Lista de Questões Pendentes, solicitando ao requerente que consubstanciasse com mais detalhe a bioequivalência.

O requerente enfatizou o facto de a bioequivalência ter sido demonstrada em relação ao metabolito que é responsável pelo efeito principal. Foram fornecidas explicações detalhadas dos cálculos estatísticos e dos métodos bio-analíticos melhorados utilizados, tendo ainda o requerente explicado que a farmacocinética da loratadina aumenta a sua variabilidade intra-individual. Este aumento de variabilidade justifica um aumento adicional do número de participantes incluídos no estudo ou um alargamento dos critérios de aceitação. O Loratadine Sandoz 10 é utilizado no tratamento de longo prazo de alergias e tanto a substância activa original, como o seu metabolito contribuem para a eficácia clínica. O tratamento com antagonistas H_1 na indicação pretendida requer níveis terapêuticos suficientes do fármaco durante um período superior a 24 horas para proporcionar o alívio dos sintomas. Por conseguinte, o requerente afirmou que o efeito terapêutico é melhor representado pela AUC da loratadina não metabolizada e do seu metabolito, do que exclusivamente pela concentração máxima da substância activa original. Além disso, a base de dados de farmacovigilância da Sandoz indica que não existem preocupações pendentes sobre a segurança ou a eficácia de Loratadine Sandoz 10.

O CHMP confirmou que a norma orientadora e o documento de perguntas e respostas (os quais eram válidos e estavam disponíveis no *website* da EMEA quando o protocolo do estudo de bioequivalência foi finalizado) determinam que o alargamento retrospectivo dos critérios de aceitação relativos à C_{max} não é permitido. Por conseguinte, tendo em conta os resultados obtidos a partir do estudo original, que demonstram um CV intra-individual de 41,2 % em relação à C_{max} , o alargamento do intervalo de confiança deveria ter sido

predefinido no protocolo do segundo estudo (justificando quaisquer questões relativas à segurança e eficácia em doentes que mudem de formulação). As justificações apresentadas pelo requerente de que um aumento de cerca de 5 % na variabilidade intra-individual de C_{max} no segundo estudo (CV de 46,4 %) justifica o alargamento *post hoc* dos critérios de aceitação não podem ser aceites. Esta situação deveria ter sido prevista e incluída no protocolo do estudo, pelo que o CHMP considera que este facto constitui uma objecção importante. As normas orientadoras referem que “Em princípio, a avaliação da bioequivalência deve ser baseada nas concentrações medidas da substância activa original. A razão para este facto é que a C_{max} de uma substância activa original é habitualmente mais sensível na detecção de diferenças entre formulações no que respeita à taxa de absorção, comparativamente com a C_{max} de um seu metabolito”. O metabolito apenas pode ser utilizado como substituto se o requerente apresentar justificações convincentes que demonstrem que não é possível determinar de forma fiável os parâmetros relativos à substância activa original após uma administração única, o que não acontece com a loratadina.

O requerente solicitou a apresentação de uma explicação oral perante o comité, de forma a discutir o resultado da avaliação do CHMP. O pressuposto do requerente de que a substância activa original é inactiva não foi aceite, dado que é necessário tomar em consideração a actividade absoluta e não o índice de actividade em comparação com o metabolito. Para se poder considerar que a substância activa original é inactiva, seria necessário um nível de actividade significativamente mais reduzido. Os dados disponíveis demonstram que a substância activa original é mensurável e que, por conseguinte, tem de ser avaliada no âmbito da determinação da bioequivalência. Concluiu-se que quaisquer argumentos favoráveis ao alargamento do intervalo de aceitação têm de ser discutidos prospectivamente e reflectidos no protocolo.

Apesar de ter sido demonstrada a bioequivalência entre Loratadine Sandoz 10 e o medicamento de referência em relação ao metabolito activo, a bioequivalência em relação à substância activa original não foi demonstrada. De acordo com as normas orientadoras actualmente aplicáveis, no que respeita aos medicamentos genéricos, é necessária a demonstração da bioequivalência em relação à substância activa original. Por conseguinte, os medicamentos não podem ser considerados bioequivalentes e o CHMP concluiu que o perfil de benefício-risco do Loratadine Sandoz 10 é negativo. Além disso, o alargamento dos Intervalos de Confiança deve ser acordado prospectivamente no desenho do estudo.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER NEGATIVO

O CHMP,

- considerando que o alargamento retrospectivo do intervalo de confiança não é aceitável de acordo com as normas orientadoras actuais,
- considerando que a bioequivalência entre o Loratadine Sandoz 10 e o medicamento de referência não foi demonstrada em relação à substância activa original,
- considerando que o perfil de benefício/risco do medicamento genérico Loratadine Sandoz 10 foi por conseguinte considerado negativo,

recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros onde o medicamento se encontra actualmente autorizado, relativamente ao Loratadine Sandoz 10 e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

**CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DAS SUSPENSÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da Autorização de Introdução no Mercado:

O requerente deve submeter os resultados de um estudo correctamente planeado que demonstre a bioequivalência entre o Loratadine Sandoz 10 e o medicamento de referência, em conformidade com as normas orientadoras actuais.