

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА (ЗА ДАДЕНА МАСА ИЛИ ОБЕМ, ИЛИ В %) НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛ В ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ**

<u>Държава членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Заявител име на компанията, адрес</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Чешка република	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Дания	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Финландия	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Германия	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Латвия	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Литва	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Норвегия	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Словашка република	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Швеция	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ,
ПРЕДСТАВЕНО ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА CLOPIDOGREL ORION И СРОДНИ ИМЕНА

Клопидогрел представлява некомпетитивен инхибитор на свързването на аденозин дифосфата (АДФ) към рецепторите на тромбоцитите. Свързаният с аденилат циклазата рецептор P2Y₁₂ за АДФ представлява основната мишена на клопидогрел, който води до инхибиране на активирането и агрегацията на тромбоцитите и на активирането на Gp IIb/IIIa рецептора.

Клопидогрел е показан за профилактика на атеротромботични инциденти при пациенти, страдащи от инфаркт на миокарда или остър коронарен синдром. Продуктът е под формата на таблетки с незабавно освобождаване, съдържащи 75 mg клопидогрел.

Правното основание, на което е подадено заявлението, е член 10, параграф 1 във връзка с член 28, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена.

Референтният лекарствен продукт за това генерично заявление е Plavix (клопидогрел хидрогенсулфат) 75 mg филмирани таблетки. За разлика от референтния продукт, който съдържа хидрогенсулфатна сол, генеричният продукт съдържа клопидогрел основа. Тъй като клопидогрел основата представлява нестабилна вискозна маса, лекарственото вещество е стабилизирано с помощта на премикс, който съдържа антиоксиданта бутил-хидроксианизол (БХА).

Това не се счита за приемливо от протестиращата засегната държава-членка, тъй като съществуват стабилни соли и се счита, че употребата на клопидогрел основа води до излишна експозиция на пациентите към антиоксидант. Въпросът е отнесен към координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура (продукти за хуманна употреба) (CMD(h)) и е извършена оценка от референтната държава-членка. Тъй като до 60-тия ден не е постигнато съгласие, процедурата е отнесена към Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP). CHMP оценява досието и наличните данни, включително въпросите, повдигнати от протестиращата засегната държава-членка.

- Въпроси относно качеството

Заявителят обосновава възражението, че не са били взети предвид всички възможни соли. Изтъква се аргументът, че по онова време потенциалът за разработване на сол с подходящи фармацевтични и фармакологични свойства и без по-късни проблеми, свързани с интелектуалната собственост, е изследван цялостно по литературни данни. Въз основа на проучването на литературата са обсъдени таурохолатните, хидрохлоридните, хидробромидните и хидрогенсулфатните соли и свободната клопидогрел основа.

Въз основа на представената информация таурохолатните, хидрохлоридните, хидробромидните и хидрогенсулфатните соли на клопидогрел се считат за неподходящи за разработване на продукта по различни причини. Въпреки че свободната клопидогрел основа поставя предизвикателството една нестабилна, каучукоподобна и лепкава консистенция да бъде превърната в гранулиран, свободно течащ и стабилен материал за употреба в лекарствени форми, заявителят избира свободната клопидогрел основа като подходяща за разработване на продукта.

За да се избегнат предизвикателствата, свързани с употребата на клопидогрел основата, е било от изключителна важност тя да бъде превърната в гранулиран и свободно течащ материал. Поради това е обсъдено разработването на премикс с използване на подходящ вехикулум. Сметнато е, че премиксът подпомага течливостта на клопидогрел основата.

Известно е, че клопидогрелът хидролизира и образува хидролитичен примес, т.е. примес от оцетна киселина, която представлява силно разграждащо вещество. Установява се, че разработеният с клопидогрел премикс продукт е нехигроскопичен. Установява се, че примесът от оцетна киселина

(силно разграждащо вещество) е контролиран в таблетките clopidogrel 75 mg на заявителя в сравнение с Plavix 75 mg (таблетки клопидогрел бисулфат 75 mg).

От представените данни заявителят твърди, че таблетките clopidogrel 75 mg са стабилни в сравнение с Plavix 75 mg (клопидогрел бисулфат 75 mg).

Освен това СНМР има също така опасения, че не е доказано, че предложените методи за контрол върху продукцията и качеството могат да гарантират, че няма да възникне сериозен дефицит в качеството на продукта. Поради това от заявителя е изисквана обосновка, че цялостната стратегия за контрол гарантира подходящо и възпроизводимо качество на продукта по отношение на работата с вискозната маса клопидогрел основа, както и обосновка за липсата на спецификации за клопидогрел основата.

Заявителят обяснява, че за постигане на по-лесна работа, е взето решение да се добави помощното вещество БХА, което, на свой ред води до получаване на стабилен клопидогрел премикс. Тъй като характеристиките на основата я правят неподходяща за инкорпориране на подходящи проверки за качеството в хода на производствения процес на клопидогрел основата, заявителят прави опит да контролира качеството на произведената основа чрез гарантиране качеството на междинния продукт.

Производственият процес е валидиран успешно с три партии. Резултатите от анализа на партидите демонстрират устойчиво качество. Общата стратегия за контрол за гарантиране на подходящо и възпроизводимо качество на продукта е обоснована по отношение на работата с вискозната маса на клопидогрел основата, а предложените спецификации за клопидогрел основата се считат за приемливи от СНМР.

Заявителят присъства на заседание на СНМР за устно обяснение на 17 февруари 2010 г., за да представи позицията си по отношение на избора на клопидогрел основа като активно вещество в сравнение с по-стабилните соли на клопидогрел, а също за да обсъди безопасността при продължителната употреба на БХА.

СНМР отбелязва, че основната цел на добавянето на БХА е да предотврати иницирането на образуването на свободни радикали чрез блокиране на оксидативния метаболитен път, и заявителят гарантира, че е използвано най-ниското възможно ниво. В заключение СНМР се съгласява, че макар изборът на клопидогрел основа да не се счита за оптимален, употребата на БХА и производственият процес не представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве.

- Клинични въпроси

Употребата на нестабилната клопидогрел основа като активно вещество изисква употребата на антиоксиданта бутил-хидроксианизол (БХА) за стабилизиране. От протестиращите членове на СНМР се изтъква аргументът, че според “Указание за помощните вещества в досието за заявление за разрешение за употреба на лекарствен продукт” (ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006) и “Бележки към указанията за включване на антиоксидантни и антимикробни консерванти в лекарствените продукти” (СРМР/СВМР/QWP/115/95) употребата на антиоксиданти трябва да се избягва, винаги когато това е възможно. Допълнително протестиращите членове на СНМР посочват, че освен това и в двете указания се упоменава, че антиоксидантите не трябва да се използват за маскиране на продукти с незадоволителна технология на производство на лекарственото средство.

Заявителят разглежда дългосрочната безопасност на БХА по време на устното обяснение пред СНМР на 17 февруари 2010 г., като прави препратка към “Приемливия дневен прием” (ПДП) - изчисление на количеството БХА, което може да бъде приемано ежедневно през целия живот без осезаем риск за здравето. Заявителят обяснява, че количеството БХА от таблетките клопидогрел не е по-голямо от 0,75% от неговия ПДП, за което се изтъква аргументът, че е пренебрежимо малко.

Освен това БХА представлява одобрена и широко употребявана хранителна добавка (Е 320) в Европейския съюз. Поради това избраният антиоксидант БХА и концентрацията, в която се използва, се считат за приемливи от CHMP от гледна точка на безопасността.

При проучване за биоеквивалентност са съобщени общо 19 нежелани реакции от 13 пациенти. Три от деветнадесетте нежелани реакции не налагат медицинска интервенция. От 19 наблюдавани нежелани реакции 14 са за референтния продукт и 5 са за изследвания продукт. Когато клопидогрел бисулфат (като референтен продукт) и клопидогрел основа (като изследван продукт) са прилагани като еднократна доза на здрави доброволци в това изпитване, лекарствените продукти са понасяни добре без сериозни нежелани реакции и за двата и не е наблюдавана значима разлика в профилите на безопасност на изследваната и референтната лекарствена форма по отношение на броя и модела на нежеланите реакции.

Заявителят също така твърди, че в сравнение с референтния продукт Plavix изследваният продукт отговаря на критериите за биоеквивалентност по отношение на скоростта и степента на резорбция на клопидогрел.

Като цяло заявителят твърди, че неговите таблетки clopidogrel 75 mg са с подходящо качество и съотношение полза/риск и че са сравними с референтния продукт. Изтъква се също така аргументът, че като се има предвид горепосоченото, избирането на клопидогрел основата и разработването на клопидогрел премикса са оправдани за тяхната употреба в генерична лекарствена форма. Избраната клопидогрел основа изисква употребата на антиоксидант, което не се счита за оптимално. Но, като се има предвид фактът, че няма сериозни опасения по отношение качеството на продукта и че употребата на антиоксидант не поражда опасения относно безопасността, CHMP приема избора на клопидогрел основата.

CHMP се съгласява, че изборът от заявителя на клопидогрел основата и впоследствие употребата на БХА са обяснени в достатъчна степен. Показано е от лекарственото вещество и от производителя на лекарствения продукт, че може да се получи стабилен продукт, който в основата си е сходен по ефикасност и безопасност с референтния продукт. Clopidogrel Orion 75 mg филмирани таблетки:

- е стабилен в сравнение с клопидогрел бисулфат, който е чувствителен към хидролитично разграждане.
- е биоеквивалентен на референтния лекарствен продукт клопидогрел бисулфат
- от гледна точка на CHMP не се различават по отношение на свойствата, свързани с безопасността. БХА е налице в количества, по-малки от ПДП, който обикновено се изважда от нивото без ефект на веществото; поради това не се очаква биологично действие или ефект върху пациентите.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Като взе предвид, че

- изборът на заявителя на клопидогрел основа и впоследствие употребата на БХА са обяснени в достатъчна степен;
- общата стратегия за контрол за гарантиране на подходящо и възпроизводимо качество на продукта е обоснована по отношение на работата с вискозната маса на клопидогрел основата;
- таблетките 75 mg клопидогрел основа на заявителя са с подходящо качество и съотношение полза/риск и са сравними с референтния продукт,

СНМР препоръчва да бъде издадено разрешение за употреба, за което кратката характеристика на продукта, етикетите и листовката остават в съответствие с окончателните версии, получени по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към настоящото становище.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Валидните Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовка са окончателните версии, постигнати по време на процедурата в Групата за координация.