

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ZPŮSOB
PODÁNÍ, ŽADATEL O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Žadatel</u> <u>Název a adresa společnosti</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Dánsko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Finsko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Německo	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Lotyšsko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Litva	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Norsko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Slovensko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use
Švédsko	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Film-coated tablet	Oral Use

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU CLOPIDOGREL ORION

Clopidogrel je nekompetitivní inhibitor adenosindifosfátu (ADP) na receptorech krevních destiček. ADP receptor P2Y₁₂ spážený s adenylátcyklázou je hlavním cílovým receptorem clopidogrelu a způsobuje inhibici aktivace destiček, agregace a aktivace Gp IIb/IIIa receptoru.

Clopidogrel je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu nebo trpí akutním koronárním syndromem. Tento přípravek je k dispozici ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, které obsahují 75 mg clopidogrelu.

Právním základem pro předložení této žádosti je čl. 10 odst. 1 spolu s čl. 28 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, v platném znění.

Referenčním léčivým přípravkem je pro tuto žádost pro generický léčivý přípravek přípravek Plavix (clopidogrel hydrogensulfát) ve formě 75mg potahovaných tablet. Na rozdíl od referenčního léčivého přípravku, který obsahuje sůl hydrogensulfátu, obsahuje generický přípravek clopidogrel ve formě báze. Vzhledem k tomu, že clopidogrel ve formě báze je nestabilní, viskózní látka, je stabilizován pomocí premixu, který obsahuje antioxidant butylhydroxyanizol (BHA).

Toto nebylo namítajícím dotčeným členským státem považováno za přijatelné vzhledem k tomu, že jsou k dispozici stabilní soli a použití clopidogrelu ve formě báze vede u pacientů ke zbytečné expozici antioxidantu. Záležitost byla předložena Koordinální skupině pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) a referenční členský stát vypracoval zprávu o hodnocení. Jelikož nebylo dosaženo dohody v průběhu 60denního postupu, byla záležitost předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Výbor CHMP zhodnotil předložené dokumenty a dostupné údaje, včetně námitek vznesených namítajícím dotčeným členským státem.

- Otázky kvality

Žadatel obhajoval námitku s tím, že nebyly zváženy všechny možné soli. Bylo namítáno, že v dané době byl potenciál pro vývoj soli s vhodnými farmaceutickými a farmakologickými vlastnostmi, která by byla později prosta jakýchkoliv obtíží týkajících se FTO (patentových obtíží), důkladně prozkoumán v literatuře. Po zhodnocení výsledků průzkumu literatury byly zváženy soli taurocholát hydrochlorid, sůl hydrobromidu a hydrogensulfátu a volná báze clopidogrelu.

Na základě předložených informací byly soli clopidogrelu - taurocholát hydrochlorid, soli hydrobromidu a hydrogensulfátu považovány pro vývoj přípravku z různých důvodů za nevhodné. Ačkoliv clopidogrel bez obsahu bází představoval problém z hlediska přeměny nestabilní a lepkavé látky na granulovaný, sypký a stabilní materiál vhodný pro použití v přípravcích, zvolil žadatel jako vhodného kandidáta pro vývoj přípravku clopidogrel bez obsahu bází.

Aby mohly být odstraněny problémy s použitím clopidogrelu ve formě báze, bylo nezbytné jej přeměnit na granulovaný a sypký materiál. Proto byl zvážen vývoj premixu s použitím vhodného nosiče. Předpokládalo se, že premix napomůže clopidogrelu ve formě báze získat sypké vlastnosti.

Je známo, že dochází k hydrolýze clopidogrelu a tvorbě hydrolytických nečistot, tj. nečistot způsobených kyselinou octovou, což je hlavní produkt rozkladu. Přípravek vyrobený z premixu clopidogrelu není hygroskopický. Bylo prokázáno, že hladina nečistot způsobených kyselinou octovou (hlavní produkt rozkladu) je ve srovnání s přípravkem Plavix 75 mg (75mg tablety clopidogrelu ve formě bisulfátu) v 75mg tabletách clopidogrelu předložených žadatelem kontrolována.

Na základě předložených údajů žadatel uvedl, že 75mg tablety clopidogrelu jsou ve srovnání s přípravkem Plavix 75 mg (75mg tablety clopidogrelu ve formě bisulfátu) stabilní.

Výbor CHMP byl rovněž znepokojen tím, že nebylo prokázáno, zda může navržený způsob výroby a metody kontroly kvality zaručit, že nedojde k výrazným nedostatkům v kvalitě přípravku. Proto výbor požádal žadatele o zdůvodnění skutečnosti, že celková strategie kontroly zajišťovala vhodnou a opakovatelnou kvalitu s ohledem na zacházení s viskózním clopidogrelem ve formě báze, a rovněž o zdůvodnění absence specifikací clopidogrelu ve formě báze.

Žadatel uvedl, že pro lepší manipulaci bylo rozhodnuto o přidání pomocné látky BHA, která vedla ke stabilizaci premixu clopidogrelu. Vzhledem k tomu, že vlastnosti báze ji činí nevhodnou pro zařazení do příslušných kontrol kvality během výroby clopidogrelu ve formě báze, se žadatel pokusil o provádění kontroly kvality vyráběné báze tím, že zajistil kvalitu meziprojektu.

Výrobní postup byl úspěšně schválen pro tři šarže. Výsledky analýzy šarží prokázaly stejnou kvalitu. Celková strategie kontroly zajišťující vhodnou a opakovatelnou kvalitu přípravku byla odůvodněna s ohledem na zacházení s viskózním clopidogrelem ve formě báze a navržené specifikace pro clopidogrel ve formě báze jsou výborem CHMP považovány za přijatelné.

Žadatel byl dne 17. února 2010 přítomen ústnímu jednání výboru CHMP, aby prezentoval své stanovisko týkající se výběru clopidogrelu ve formě báze jako léčivé látky ve srovnání se stabilnějšími solemi clopidogrelu a rovněž aby projednal bezpečnost dlouhodobého používání BHA.

Výbor CHMP poznamenal, že hlavním důvodem pro přidání BHA bylo zabránit tvorbě volných radikálů prostřednictvím zablokování oxidativních cest, a byl žadatelem ujištěn, že v přípravku byly použity co nejnižší možné koncentrace BHA. Výbor CHMP uvedl závěrečné stanovisko, že ačkoliv nebyla volba clopidogrelu ve formě báze považována za vhodnou, použití BHA a výrobní postup nepředstavují možné závažné riziko pro veřejné zdraví.

- Klinická hlediska

Použití nestabilního clopidogrelu ve formě báze jako léčivé látky vyžadovalo přidání antioxidantu butylhydroxyanizol (BHA) pro stabilizaci přípravku. Oponenti z výboru CHMP vznesli námitku, že v souladu s Pokyny o pomocných látkách ve sbírce pokynů pro podání žádosti o registraci léčivého přípravku (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) a Pokyny pro přidání antioxidantů a antimikrobiálních ochranných látek do léčivých přípravků (CHMP/CVMP/QWP/115/95) je nutné se pokud možno vyvarovat použití antioxidantů. Oponenti výboru CHMP rovněž poznamenali, že v obou pokynech je uvedeno, že antioxidanty by neměly být používány pro zamaskování špatného složení přípravku.

Dne 17. února 2010 žadatel objasnil výboru CHMP v rámci ústního vysvětlení dlouhodobou bezpečnost BHA pomocí přijatelné denní dávky (ADI), odhadovaného množství BHA, které lze denně po celý život požívat bez významného ohrožení zdraví. Žadatel uvedl, že množství BHA obsažené v tabletách clopidogrelu netvořilo více než 0,75% ADI, což bylo považováno za zanedbatelné.

V Evropské unii je BHA schválenou a široce používanou potravinovou přísadou (E 320). Z hlediska bezpečnosti považoval výbor CHMP vybraný antioxidant BHA a jeho koncentraci v tabletách za přijatelné.

Ve studii bioekvivalence byl u 13 subjektů hlášen výskyt celkem 19 nežádoucích účinků. 3 z 19 nežádoucích účinků nevyžadovaly léčebný zásah. Z 19 zaznamenaných nežádoucích účinků se 14 vyskytlo v souvislosti s referenčním přípravkem a 5 v souvislosti s testovaným léčivým přípravkem. V této studii při podávání clopidogrel bisulfátu (referenční léčivý přípravek) a clopidogrelu ve formě báze (testovaný léčivý přípravek) zdravým dobrovolníkům v jedné dávce byly tyto léčivé přípravky dobře snášeny bez výskytu závažných nežádoucích účinků a s ohledem na počet a charakter nežádoucích účinků nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v profilu bezpečnosti pro testovaný a referenční přípravek.

Žadatel rovněž uvedl, že testovaný přípravek ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem Plavix splnil vzhledem k rychlosti a míře absorpce clopidogrelu kritéria bioekvivalence.

Žadatel byl toho názoru, že 75mg tablety clopidogrelu mají odpovídající kvalitu a poměr přínosů a rizik a jsou srovnatelné s referenčním léčivým přípravkem. Rovněž bylo namítáno, že vzhledem k výše uvedeným skutečnostem byly výběr clopidogrelu ve formě báze a výroba premixu clopidogrelu schváleny pro použití v generických přípravcích. Výběr clopidogrelu ve formě báze vyžadoval použití antioxidantu, což nebylo považováno za nejvýhodnější. S ohledem na skutečnost, že v souvislosti s kvalitou přípravku nebyly zaznamenány zásadní výhrady a že použití antioxidantu nevyvolávalo obavy týkající se bezpečnosti, schválil výbor CHMP výběr clopidogrelu ve formě báze.

Výbor CHMP byl toho názoru, že žadatelova volba clopidogrelu ve formě báze, a tedy i použití BHA, byla dostatečně objasněna. Výrobce látky obsažené v přípravku a samotného léčivého přípravku prokázal, že je schopen vyrábět stabilní přípravek, který je s ohledem na účinnost a bezpečnost podobný referenčnímu přípravku. Přípravek Clopidogrel Orion 75 mg potahované tablety:

- je stabilní ve srovnání s clopidogrel bisulfátem, který je citlivý vůči hydrolýze.
- je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem clopidogrel bisulfát
- podle názoru výboru CHMP se s ohledem na vlastnosti, které jsou důležité z hlediska bezpečnosti, neliší. BHA je v přípravku přítomen v množství menším než ADI, což je hodnota odvozená z koncentrace látky nevyvolávající žádný účinek; proto se u pacientů biologický účinek nepředpokládá.

ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- žadatelova volba clopidogrelu ve formě báze, a tedy použití BHA, byla dostatečně objasněna
- celková strategie kontroly zajišťující vhodnou a opakovatelnou kvalitu přípravku byla odůvodněna s ohledem na zacházení s viskózním clopidogrelem ve formě báze
- tablety obsahující 75 mg clopidogrelu ve formě báze předložené žadatelem mají odpovídající kvalitu i poměr přínosů a rizik a jsou srovnatelné s referenčním léčivým přípravkem

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci. Finální verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečné verze vytvořené podle postupu koordinační skupiny.