

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Αιτών επωνυμία και διεύθυνση εταιρείας</u>	<u>(Επινοηθείσα ονομασία) Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Τσεχία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λεττονία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λιθουανία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ CLOPIDOGREL ORION

Η κλοπιδογρέλη είναι μη ανταγωνιστικός αναστολέας της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) των υποδοχέων αιμοπεταλίων. Ο συζευγμένος με αδενυλική κυκλάση υποδοχέας ADP P2Y₁₂ αποτελεί τον βασικό στόχο της κλοπιδογρέλης και προκαλεί την αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς και αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων Gp IIb/IIIa.

Η κλοπιδογρέλη ενδείκνυται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ή πάσχουν από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το προϊόν διατίθεται υπό μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης που περιέχουν 75 mg κλοπιδογρέλης.

Η νομική βάση δυνάμει της οποίας υποβλήθηκε η αίτηση είναι το άρθρο 10 παράγραφος 1 σε συνδυασμό με το άρθρο 28 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς στη συγκεκριμένη αίτηση για γενόσημο προϊόν είναι το Plavix 75 mg (κλοπιδογρέλη όξινη θειική) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Αντίθετα με το προϊόν αναφοράς που περιέχει όξινο θειικό άλας, το γενόσημο προϊόν περιέχει βάση κλοπιδογρέλης. Επειδή η βάση κλοπιδογρέλης αντιστοιχεί σε μια ασταθή, ιξώδη μάζα, η φαρμακευτική ουσία σταθεροποιείται με τη βοήθεια ενός προμείγματος το οποίο περιέχει αντιοξειδωτική βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη (BHA).

Το γεγονός αυτό δεν κρίνεται αποδεκτό από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, καθώς υπάρχουν σταθερά άλατα, ενώ η χρήση της βάσης κλοπιδογρέλης θεωρήθηκε ότι προκαλεί περιττή έκθεση των ασθενών σε αντιοξειδωτική ουσία. Το ζήτημα παραπέμφθηκε στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)) και διενεργήθηκε αξιολόγηση από το κράτος μέλος αναφοράς. Καθώς δεν επιτεύχθηκε συμφωνία έως την ημέρα 60, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Η CHMP αξιολόγησε τον φάκελο και τα διαθέσιμα στοιχεία, περιλαμβανομένων των ζητημάτων τα οποία έθεσε το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις.

- Ζητήματα ποιότητας

Ο αιτών αιτιολόγησε την ένστασή του ως προς το γεγονός ότι δεν είχαν ληφθεί υπόψη όλα τα πιθανά άλατα. Διατυπώθηκε ο ισχυρισμός ότι τη δεδομένη χρονική στιγμή διερευνήθηκε διεξοδικά στη βιβλιογραφία η δυνατότητα ανάπτυξης αλάτων με τις κατάλληλες φαρμακευτικές και φαρμακολογικές ιδιότητες, τα οποία δεν υπόκεινται σε μεταγενέστερους περιορισμούς σχετικά με δικαιώματα χρήσης. Λαμβανομένης υπόψη της βιβλιογραφικής έρευνας, εξετάστηκε το άλας ταυροχολικού οξέος, το διϋδροχλωρικό άλας, το υδροβρωμικό άλας και το όξινο θειικό άλας, καθώς και η ελεύθερη βάση κλοπιδογρέλης.

Βάσει των πληροφοριών που παρουσιάστηκαν, το άλας ταυροχολικού οξέος, το διϋδροχλωρικό άλας, το υδροβρωμικό άλας και το όξινο θειικό άλας της κλοπιδογρέλης κρίθηκαν, για διάφορους λόγους, ακατάλληλα για την ανάπτυξη του προϊόντος. Παρά το γεγονός ότι η ελεύθερη βάση της κλοπιδογρέλης παρουσίαζε το πρόβλημα της μετατροπής μιας ασταθούς και κολλώδους ουσίας σε κοκκώδες σταθερό υλικό ελεύθερης ροής κατάλληλο για χρήση σε σκευάσματα, ο αιτών επέλεξε την ελεύθερη βάση κλοπιδογρέλης ως κατάλληλη ουσία για την ανάπτυξη του προϊόντος.

Προκειμένου να παρακαμφθεί το πρόβλημα χρήσης της βάσης κλοπιδογρέλης, ήταν σημαντικό να μετατραπεί η ουσία σε κοκκώδες υλικό ελεύθερης ροής. Συνεπώς, εξετάστηκε η ανάπτυξη του προμείγματος με τη χρήση κατάλληλου φορέα. Το πρόμειγμα θεωρείται ότι βοηθάει στη ρευστότητα της βάσης κλοπιδογρέλης.

Είναι γνωστό ότι η κλοπιδογρέλη υδρολύεται και σχηματίζει υδρολυτικές προσμίξεις, ήτοι προσμίξεις οξικού οξέος το οποίο έχει έντονη αποδομητική δράση. Προέκυψε ότι το προϊόν που αναπτύχθηκε με πρόμειγμα κλοπιδογρέλης είναι μη υγροσκοπικό. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι προσμίξεις οξικού οξέος

(άκρως αποδομητική ουσία) ελέγχονται στα δισκία 75 mg κλοπιδογρέλης του αιτούντος σε σύγκριση με το Plavix 75 mg (δισκία όξινης θεικής κλοπιδογρέλης 75 mg).

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, ο αιτών ισχυρίζεται ότι τα δισκία κλοπιδογρέλης 75 mg είναι σταθερά σε σύγκριση με τα δισκία Plavix 75 mg (δισκία όξινης θεικής κλοπιδογρέλης 75 mg).

Επιπλέον, η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της ότι δεν τεκμηριώθηκε η διασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος βάσει των προτεινόμενων μεθόδων παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από τον αιτούντα να τεκμηριώσει ότι η συνολική στρατηγική ελέγχου διασφαλίζει την ενδεδειγμένη και αναπαραγώγιμη ποιότητα του προϊόντος σε ό,τι αφορά τον χειρισμό της ιξώδους μάζας της βάσης κλοπιδογρέλης, καθώς επίσης και να αιτιολογήσει την έλλειψη προδιαγραφών για τη βάση κλοπιδογρέλης.

Ο αιτών διευκρίνισε ότι προκειμένου να βελτιωθεί ο χειρισμός, αποφασίστηκε η προσθήκη του εκδόχου βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης, από το οποίο προκύπτει ένα σταθερό πρόμειγμα κλοπιδογρέλης. Δεδομένου ότι η φύση της βάσης κλοπιδογρέλης καθιστά ανέφικτη την ενσωμάτωση κατάλληλων ελέγχων ποιότητας στη σχετική διεργασία, ο αιτών προσπάθησε να ελέγξει την ποιότητα της παραγόμενης βάσης διασφαλίζοντας την ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος.

Η διαδικασία παρασκευής επικυρώθηκε επιτυχώς σε τρεις παρτίδες. Τα αποτελέσματα ανάλυσης παρτίδων κατέδειξαν σταθερή ποιότητα. Η συνολική στρατηγική ελέγχου για τη διασφάλιση της ενδεδειγμένης και αναπαραγώγιμης ποιότητας του προϊόντος τεκμηριώθηκε σε ό,τι αφορά τον χειρισμό της ιξώδους μάζας της βάσης κλοπιδογρέλης, ενώ οι προτεινόμενες προδιαγραφές για τη βάση κλοπιδογρέλης κρίνονται αποδεκτές από την CHMP.

Ο αιτών συμμετείχε στη συνεδρίαση της CHMP στις 17 Φεβρουαρίου 2010 προκειμένου να παράσχει προφορικές εξηγήσεις και να παρουσιάσει τις θέσεις του σχετικά με την επιλογή της βάσης κλοπιδογρέλης ως δραστικής ουσίας αντί των πιο σταθερών αλάτων κλοπιδογρέλης, καθώς επίσης και για να συζητήσει την ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης.

Η CHMP επεσήμανε ότι ο βασικός σκοπός της προσθήκης βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης ήταν η αποτροπή της ενεργοποίησης ελευθέρων ριζών, μέσω της αναστολής των οξειδωτικών διεργασιών, ενώ ο αιτών διαβεβαίωσε την επιτροπή ότι χρησιμοποιούνται οι μικρότερες δυνατές ποσότητες. Συμπερασματικά, η CHMP συμφώνησε ότι, αν και η επιλογή της βάσης κλοπιδογρέλης δεν ήταν η βέλτιστη, η χρήση βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης και η διαδικασία παρασκευής δεν θέτουν δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

- Κλινικά ζητήματα

Η χρήση της ασταθούς βάσης κλοπιδογρέλης ως δραστικής ουσίας καθιστά απαραίτητη τη χρήση αντιοξειδωτικής βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης για τη σταθεροποίηση. Τα μέλη της CHMP που ήγειραν ενστάσεις διατύπωσαν το επιχείρημα ότι σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τα έκδοχα στον φάκελο αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε ένα φαρμακευτικό προϊόν (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) και σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα για τη συμπερίληψη αντιοξειδωτικών και αντιμικροβιακών συντηρητικών σε φαρμακευτικά προϊόντα (CPMP/CVMP/QWP/115/95), η χρήση αντιοξειδωτικών πρέπει να αποφεύγεται όταν αυτό είναι εφικτό. Επιπλέον, τα μέλη της CHMP που ήγειραν ενστάσεις τόνισαν ότι σε αμφότερες τις κατευθυντήριες γραμμές, αναφέρεται επίσης ότι τα αντιοξειδωτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη συγκάλυψη ατελειών στη σύνθεση προϊόντων.

Ο αιτών εξέτασε το ζήτημα της μακροχρόνιας ασφάλειας της βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων ενώπιον της CHMP στις 17 Φεβρουαρίου 2010, κάνοντας αναφορά στην αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη, δηλαδή στην εκτιμώμενη ποσότητα βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης που μπορεί να καταναλώνεται σε ημερήσια βάση εφ' όρου ζωής χωρίς σημαντικό κίνδυνο για την υγεία. Ο αιτών διευκρίνισε ότι η ποσότητα της βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης που προσλαμβάνεται από τα δισκία κλοπιδογρέλης δεν υπερβαίνει το 0,75% της αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης, ποσοστό που θεωρείται αμελητέο.

Επιπλέον, η βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη είναι εγκεκριμένο και ευρέως χρησιμοποιούμενο πρόσθετο τροφίμων (E 320) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ως εκ τούτου, η επιλεγθείσα αντιοξειδωτική βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη και η συγκέντρωση στην οποία χρησιμοποιείται κρίνονται αποδεκτές από την CHMP σε ό,τι αφορά την ασφάλεια.

Στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, αναφέρθηκαν 19 ανεπιθύμητες ενέργειες σε 13 υποκείμενα. Τρεις εκ των δεκαεννέα ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έρχονταν ιατρικής παρέμβασης. Εκ των 19 ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, 14 αφορούσαν το προϊόν αναφοράς και 5 το υπό δοκιμή προϊόν. Στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε μονή δόση όξινης θειικής κλοπιδογρέλης (προϊόν αναφοράς) και βάσης κλοπιδογρέλης (υπό δοκιμή προϊόν) σε υγιείς εθελοντές στο πλαίσιο της εν λόγω μελέτης, τα φαρμακευτικά προϊόντα ήταν καλώς ανεκτά χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για καμία από τις ομάδες, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σχετική διαφορά στην εικόνα ασφάλειας των υπό δοκιμή σκευασμάτων και των σκευασμάτων αναφοράς σε ό,τι αφορά τον αριθμό και τον τρόπο εκδήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο αιτών ισχυρίστηκε επίσης ότι το υπό δοκιμή προϊόν, συγκρινόμενο με το προϊόν αναφοράς Plavix, πληροί τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, ως προς τον ρυθμό και το εύρος απορρόφησης της κλοπιδογρέλης.

Συνολικά, ο αιτών ισχυρίστηκε ότι η ποιότητα των δισκίων κλοπιδογρέλης 75 mg είναι ενδεδειγμένη, ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική και ότι τα δισκία είναι συγκρίσιμα με το προϊόν αναφοράς. Επίσης, υποστήριξε ότι, λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η επιλογή της βάσης κλοπιδογρέλης και η ανάπτυξη προμείγματος κλοπιδογρέλης έχουν τεκμηριωθεί για χρήση σε γενόσημα σκευάσματα. Η επιλεγθείσα βάση κλοπιδογρέλης καθιστά απαραίτητη τη χρήση αντιοξειδωτικού, γεγονός που δεν συνιστά τη βέλτιστη επιλογή. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν προέκυψαν μείζονες ενστάσεις σε σχέση με την ποιότητα του προϊόντος, καθώς και ότι η χρήση αντιοξειδωτικών δεν θέτει κίνδυνο για την ασφάλεια, η CHMP αποδέχθηκε την επιλογή της βάσης κλοπιδογρέλης.

Η CHMP συμφώνησε ότι οι επιλογές του αιτούντος σε ό,τι αφορά τη βάση κλοπιδογρέλης και, κατ' επέκταση, τη χρήση βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης έχουν διευκρινιστεί επαρκώς. Ο παρασκευαστής της φαρμακευτικής ουσίας και του φαρμακευτικού προϊόντος κατέδειξε ότι διαθέτει την ικανότητα παραγωγής ενός σταθερού προϊόντος, με παρόμοια, κατ' ουσίαν, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος αναφοράς. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Clopidogrel Orion 75 mg:

- είναι σταθερά σε σύγκριση με την όξινη θειική κλοπιδογρέλη, η οποία είναι ευαίσθητη στην υδρολυτική αποδόμηση
- είναι βιοϊσοδύναμα με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς της όξινης θειικής κλοπιδογρέλης
- δεν διαφέρουν σε ό,τι αφορά τις σχετικές με την ασφάλεια ιδιότητες, σύμφωνα με τη γνώμη της CHMP. Η βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη υπάρχει σε ποσότητες μικρότερες από την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη, όπως προκύπτει από τη συγκέντρωση χωρίς παρατηρήσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες της ουσίας. Ως εκ τούτου δεν αναμένεται βιολογική δράση ή επίδραση στους ασθενείς.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- έχει διευκρινιστεί επαρκώς η επιλογή της βάσης κλοπιδογρέλης από τον αιτούντα και, κατ' επέκταση, η επακόλουθη χρήση της βουτυλιωμένης υδροξυανισόλης
- τεκμηριώθηκε η συνολική στρατηγική ελέγχου για τη διασφάλιση ενδεδειγμένης και αναπαραγώγιμης ποιότητας του προϊόντος σε ό,τι αφορά τον χειρισμό της ιξώδους μάζας της βάσης κλοπιδογρέλης
- τα δισκία βάσης κλοπιδογρέλης 75 mg του αιτούντος είναι ενδεδειγμένης ποιότητας, έχουν θετική σχέση οφέλους/κινδύνου και είναι συγκρίσιμα με το προϊόν αναφοράς

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για την οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και η επισήμανση παραμένουν ίδιες με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρεται στο Παράρτημα ΙΙΙ της παρούσας γνώμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδοχές που προέκυψαν, στο πλαίσιο της διαδικασίας που ακολούθησε η ομάδα συντονισμού.