

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISIDE JA TAOTLEJATE
LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EÜ/EEA</u>	<u>Taotleja</u> <u>Ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>(Väljamõeldud) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Läti	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Leedu	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Norra	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Slovaki Vabariik	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

CLOPIDOGREL ORIONI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Klopidogreel on adenosiindifosfaadi (ADP) mittekonkureeriv inhibiitor ADP seondumisel trombotsüütide retseptoritega. Klopidogreeli peamine sihtmärk on adenülaattsüklaasiga seondunud ADP retseptor P2Y₁₂, ning selle toimel aine inhibeerib trombotsüütide aktivatsiooni, agregatsiooni ja GPIIb/IIIa retseptori aktivatsiooni.

Klopidogreel on näidustatud aterotrombootiliste nähtude ennetamiseks müokardiinfarkti või ägeda koronaarsündroomiga patsientidel. Preparaadi ravimvorm on toimeainet kiiresti vabastavad tabletid, mis sisaldavad 75 mg klopidogreeli.

Taotlus esitati muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 ja artikli 28 lõike 3 alusel.

Selle geneerilise ravimi taotluse võrdlusravim on Plavix (klopidogreelvesiniksulfaat) 75 mg õhukese polümeerkattega tabletid. Erinevalt vesiniksulfaatsoola sisaldavast võrdlusravimist sisaldab geneeriline ravim klopidogreelialust. Et klopidogreelialus on ebastabiilne viskoosne mass, stabiliseeritakse toimeaine eelseguga, mis sisaldab antioksidanti butüülitud hüdroksüanisooli (BHA).

Seda ei pidanud vastuseisev asjaomane liikmesriik vastuvõetavaks, sest on olemas ka stabiilseid sooli ja klopidogreelialuse kasutamine põhjustab liikmesriigi arvates patsientide tarbetu kokkupuute antioksidandiga. Küsimus saadeti menetlemiseks inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordinatsioonirühmale ja hindamise viis läbi viiteliikmesriik. Et menetluse 60. päevaks kokkulepet ei saavutatud, esitati asi menetlemiseks inimravimite komiteele. Inimravimite komitee hindas toimikut ja olemasolevaid andmeid, sh küsimusi, mille oli tõstatanud asjaomane vastuseisev liikmesriik.

- Kvaliteediküsimused

Taotleja esitas vastuväite selle kohta, et kõiki võimalikke soolavorme ei olnud arvesse võetud. Ta väitis, et teaduskirjanduse alusel oli põhjalikult uuritud võimalusi töötada välja sobivate farmatseutiliste ja farmakoloogiliste omadustega sool, mille korral ei tekiks hiljem tegutsemisvabadust piiravaid asjaolusid. Teaduskirjanduse uurimise järel kaaluti taurokolaat-, vesinikkloriid-, vesinikbromiid- ja vesiniksulfaatsoolade ning klopidogreeli vaba aluse kasutamist.

Esitatud andmete alusel peeti klopidogreeli taurokolaat-, vesinikkloriid-, vesinikbromiid- ja vesiniksulfaatsooli ravimi väljatöötamiseks eri põhjustel ebasobivaks. Kuigi klopidogreeli vaba alus tekitas probleeme ebastabiilse, viskoosse ja kleepuva aine muutmisel granulaarseks, vabalt voolavaks ja stabiilseks materjaliks, mida võiks kasutada ravimvormides, pidas taotleja klopidogreeli vaba alust ravimi väljatöötamiseks sobivaks.

Klopidogreeli vaba alusega seotud probleemide vältimiseks oli väga oluline muuta see granulaarseks ja vabalt voolavaks materjaliks. Seetõttu kaaluti eelsegu valmistamist, kasutades sobivat kandjat. Loodeti, et eelsegu kasutamine aitab parandada klopidogreelialuse voolavust.

On teada, et klopidogreel hüdrolüüsib ja moodustab hüdrolüütilise lisandi, s.o äädikhappe lisandi, millel on tugevad lagundavad omadused. Leiti, et klopidogreeli eelseguga väljatöötatud preparaat ei olnud hügrooskoopne. Taotleja toodetud klopidogreeli 75 mg tablettides leiti olevat äädikhappe lisandi (tugev lagundav toime) sisaldus võrreldes Plavixi 75 mg tablettidega (klopidogreelbisulfaadi 75 mg tabletid) piiratud.

Taotleja esitatud andmetes väidetakse, et klopidogreeli 75 mg tabletid on võrreldes Plavixi 75 mg tablettidega (klopidogreelbisulfaadi 75 mg tabletid) stabiilsed.

Lisaks tekitas inimravimite komitees ettevaatlikkust ka see, et ei olnud tõendatud, kas väljapakutud tootmis- ja kvaliteedikontrolli meetodid tagavad, et ravimi kvaliteedis ei esine suuri puudusi. Seetõttu paluti taotlejal põhjendada, kuidas üldine kontrollimisstrateegia tagab ravimi stabiilse ja reprodutseeritava kvaliteedi, arvestades klopido greelialuse viskoosse massi käsitlemist. Paluti põhjendada ka seda, miks puudusid klopido greelialuse tehnilised andmed.

Taotleja selgitas, et parema käsitlemise võimaldamiseks otsustati lisada abiainet butüülitud hüdroksüanisooli, mille tulemusel saadi stabiilne klopido greeli eelsegu. Et aluse olemuse tõttu oli võimatu sobivalt kontrollida klopido greelialuse kvaliteeti protsessi sees, on taotleja püüdnud juhtida toodetud aluse kvaliteeti vaheaine kvaliteedi tagamisega.

Tootmisprotsess on edukalt valideeritud kolme partii korral. Partei analüüsitulemused tõendavad püsivat kvaliteeti. Üldine kvaliteedijuhtimisstrateegia, millega tagatakse ravimi sobiv ja reprodutseeritav kvaliteet, on klopido greelialuse viskoosse massi käsitlemise seisukohast põhjendatud ja inimravimite komitee pidas klopido greelialuse väljapakutud tehnilisi andmeid vastuvõetavateks.

Taotleja andis inimravimite komitee 17. veebruari 2010 koosolekul suulisi selgitusi selle kohta, miks valiti stabiilsemate klopido greeli soolade asemel toimeaineks klopido greelialus, ning arutas butüülitud hüdroksüanisooli pikaajalise kasutamise ohutust.

Inimravimite komitee märkis, et butüülitud hüdroksüanisooli lisamise esmane põhjus oli ennetada oksüdatiivse raja blokeerimise kaudu vabade radikaalide moodustumist. Taotleja kinnitas, et butüülitud hüdroksüanisooli kasutati vähimas võimalikus kontsentratsioonis. Kokkuvõttes nõustus inimravimite komitee, et kuigi klopido greelialuse valikut ei peetud optimaalseks, ei ohusta butüülitud hüdroksüanisool ja vastavate tootmisprotsesside kasutamine rahvatervist.

- Kliinilised küsimused

Ebastabiilse klopido greelialuse toimeainena kasutamine muutis vajalikuks kasutada stabiliseerimise eesmärgil antioksidandi butüülitud hüdroksüanisooli. Vastuseisvad inimravimite komitee liikmed väitsid, et lähtudes ravimi müügiloa taotluses esitatud abiainetes suunistest (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) ning antioksidantide ja antimikroobsete säilitusainete ravimitele lisamise suunistest (CPMP/CVMP/QWP/115/95), tuleb antioksidantide kasutamist võimaluse korral vältida. Lisaks märkisid vastuseisvad inimravimite komitee liikmed, et mõlemas suunises on ka öeldud, et antioksidante ei tohi kasutada toodete ebapiisava koostise varjamiseks.

Taotleja käsitles butüülitud hüdroksüanisooli pikaajalist ohutust suuliste selgituste andmisel inimravimite komitees 17. veebruari 2010 koosolekul, viidates aktsepteeritavale ööpäevasele kogusele (ADI) ehk hinnangule, kui suur on ööpäevas manustatav butüülitud hüdroksüanisooli kogus, mida võib elu jooksul neelata, ilma et tekiks märkimisväärne terviserisk. Taotleja selgitas, et klopido greelitablettidega manustatud butüülitud hüdroksüanisooli kogus ei ole suurem kui 0,75% aktsepteeritavast ööpäevasest kogusest ja seda võib seega väita tühiseks.

Lisaks on butüülitud hüdroksüanisool Euroopa Liidus heaks kiidetud ja laialdaselt toidus kasutatav lisaaine (E320). Seetõttu olid valitud antioksidant butüülitud hüdroksüanisool ja selle kontsentratsioon inimravimite komitee arvates ohutuse seisukohalt vastuvõetavad.

Bioekvivalentsuse uuringus täheldati 13 katsealusel kokku 19 kõrvalnähtu. 3 kõrvalnähtu 19st ei vajanud arstlikku sekkumist. 19st täheldatud kõrvalnähtudest esines 14 võrdlusravimi ja 5 uuritava ravimi kasutamisel. Kui uuringus manustati klopido greelbisulfaati (võrdlusravim) ja klopido greelialust (uuritav ravim) tervetele vabatahtlikele ühekordse annusena, taluti ravimeid hästi ning kumbki ravim ei tekitanud raskeid kõrvalnähte, samuti puudus oluline erinevus uuritava ravimi ja võrdlusravimi ohutusprofiilis seoses kõrvalnähtude arvu ja esinemisviisiga.

Taotleja väitis ka, et võrreldes võrdlusravimiga Plavix vastas uuritava ravimi klopidooreeli imendumise kiirus ja ulatus bioekvivalentsuse kriteeriumidele.

Kokkuvõttes väitis taotleja, et klopidooreeli 75 mg tablettide kvaliteedi ning kasulikkuse ja riski suhe on piisav ning see on võrdlusravimiga võrreldav. Sel põhjusel väideti ka, et klopidooreelialuse valimine ja klopidooreeli eelsegu väljatöötamine on selle geneerilise ravimi korral põhjendatud. Valitud klopidooreelialus tingis vajaduse kasutada antioksidanti, mida ei peetud optimaalseks. Kuid võttes arvesse, et ravimi kvaliteet ei tekitanud suuri küsitavusi ja antioksidant ei põhjusta ohutusprobleemi, nõustus inimravimite komitee klopidooreelialuse kasutamisega.

Inimravimite komitee oli nõus, et taotleja on klopidooreelialuse valikut ja sellest tulenevat butüülitud hüdroksüanisooli kasutamist piisavalt selgitanud. Toimeaine ja ravimi tootja on tõendanud, et ta suudab toota stabiilset ravimit, mille efektiivsus ja ohutus on võrdlusravimi efektiivsuse ja ohutusega olulisel määral sarnane. Clopidogrel Orion 75 mg õhukese polümeerkattega tabletid:

- on stabiilsed võrreldes klopidooreelbisulfaadiga, mis on hüdrolüütilise lagunemise suhtes tundlik;
- on võrdlusravimi klopidooreelbisulfaadiga bioekvivalentsed;
- inimravimite komitee arvates ei erine võrdlusravimist oluliste ohutusomaduste poolest. Butüülitud hüdroksüanisooli leidub ravimis väiksemas koguses kui aktsepteeritav ööpäevane kogus, mis enamasti tuletatakse aine toimet mitteavaldava kontsentratsiooni põhjal; seetõttu ei ole bioloogiline toime ega mõju patsientidele tõenäoline.

POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

Arvestades, et

- taotleja on klopido greelialuse valikut ja sellest tulenevat butüülitud hüdroksüanisooli kasutamist piisavalt selgitanud;
- arvestades klopido greelialuse kui viskoosse massi käsitlemist, on üldine kvaliteedijuhtimisstrateegia sobiva ja reprodutseeritava kvaliteedi tagamiseks põhjendatud;
- taotleja klopido greelialuse 75 mg tablettidel on piisav kvaliteedi ning kasulikkuse ja riski suhe ning need on võrreldavad võrdlusravimiga,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa, mille jaoks lepitakse koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud selle arvamuse III lisas.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtivateks versioonideks ravimi omaduste kokkuvõttest, pakendi märgistusest ja infolehest saavad lõplikud, koordineerimisgrupi töö käigus kindlaks määratud versioonid.