

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio U/EEA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tsekin tasavalta	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ CLOPIDOGREL ORION

Klopidogreeli on ei-kilpaileva adenosiinidifosfaatin (ADP:n) verihitaleiden reseptoreihin sitoutumisen estäjä. Klopidogreelin pääasiallinen kohde on adenyylaattisyklaasiin kytkeytyvä ADP-reseptori P2Y₁₂. Klopidogreeli estää verihitaleiden aktivaatiota ja aggregaatiota sekä Gp IIb/IIIa -reseptorin aktivaatiota.

Klopidogreeli on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien estämiseen potilailla, joilla on ollut sydäninfarkti tai akuutti koronaarioireyhtymä. Valmiste on nopeasti vapautuva tabletti, joka sisältää 75 mg klopidogreeliä.

Hakemuksen oikeusperusta on direktiivin 2002/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 10 artiklan 1 kohta sekä 28 artiklan 3 kohta.

Tämän geneerisen valmisteiden vertailulääkevalmisteena on 75 mg:n kalvopäällysteinen Plavix-tabletti (klopidogreelivetyysulfaatti). Toisin kuin vertailuvalmiste, joka sisältää klopidogreeliä vetysulfaattisuolana, geneerinen valmiste sisältää klopidogreeliemästä. Koska klopidogreeliemäs on epävakaata, sitkeää massaa, lääkeaineen stabiloimiseksi on käytetty esisekoitetta, joka sisältää butyylihydroksianisolia (BHA:ta), erästä antioksidanttia.

Hakemusta vastustava asiaan liittyvä jäsenvaltio (Concerned member state) ei pitänyt tätä hyväksyttävänä, sillä saatavilla on stabiileja suoloja, ja klopidogreeliemäksen käytön katsottiin johtavan turhaan antioksidanttialistukseen. Asia saatettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(h)) käsiteltäväksi, ja arvioinnin teki viitejäsenvaltio. Koska sopimukseen ei päästy 60. päivään mennessä, menettely saatettiin lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi. Lääkevalmistekomitea arvioi asiakirja-aineistoa ja saatavissa olevia tietoja, mukaan lukien hakemusta vastustavan jäsenvaltion esille tuomat kysymykset.

- Laatuongelmat

Hakija esitti vastauksensa vastalauseeseen, jonka mukaan kaikkia mahdollisia suoloja ei ollut otettu huomioon. Hakija esitti, että kyseisenä ajankohtana mahdollisuuksia kehittää suola, jolla olisi sopivat lääkinnälliset ja farmakologiset ominaisuudet ja johon ei myöhemmin liittyisi toimintavapautta koskevia kysymyksiä, tutkittiin tarkoin kirjallisuudesta. Kirjallisuuskatsauksen perusteella harkittiin klopidogreelin käyttöä joko suolan (taurokolaatin, hydrokloridin, hydrobromidin tai vetysulfaatin) tai vapaan emäksen muodossa.

Esitettyjen tietojen mukaan klopidogreelin suolojen (taurokolaatin, hydrokloridin, hydrobromidin ja vetysulfaatin) ei katsottu soveltuvan tuotekehittelyyn useista syistä. Vapaan emäksen muodossa olevan klopidogreelin osalta haasteena oli, miten epävakaata, sitkeä aine voitaisiin muuntaa rakeiseksi, vapaasti juokseväksi ja vakaaksi materiaaliksi valmisteissa käyttämistä varten. Tästä huolimatta hakija valitsi vapaan emäksen muodossa olevan klopidogreelin sopivaksi kandidaatiksi tuotekehittelytarkoituksiin.

Klopidogreeliemäksen käyttöön liittyvien haasteiden välttämiseksi oli tärkeää muuntaa emäs rakeiseksi, vapaasti juokseväksi aineeksi. Tästä syystä harkittiin esisekoitteen kehittämistä sopivan väliaineen avulla. Tarkoituksena oli lisätä näin klopidogreeliemäksen juoksevuutta.

Klopidogreelin tiedetään hydrolysoituvan ja muodostavan hydrolyyttisiä epäpuhtauksia, esimerkiksi etikkahappoa, joka on merkittävä hajottava aine. Klopidogreeliesisekoitteen avulla kehitetyn valmisteiden todettiin olevan ei-hygroskooppinen. Hakijan 75 mg:n klopidogreelitablettien sisältämän etikkahapon määrän havaittiin olevan vähäinen verrattuna 75 mg:n Plavix-tabletteihin (75 mg klopidogreelibisulfaattia sisältävät tabletit).

Toimittamiensa tietojen perusteella hakija esitti, että sen 75 mg:n klopido greelit tabletit ovat stabiileja verrattuna 75 mg:n Plavix-tabletteihin (75 mg:n klopido greelibisulfaattitabletteihin).

Lääkevalmistekomitea oli huolissaan myös siitä, ettei hakija ollut esittänyt näyttöä, jonka mukaan esitetyillä tuotanto- ja laadunvalvontamenetelmillä voitaisiin taata, ettei tuotteen laadussa esiintyisi vakavia puutteita. Tästä syystä hakijaa pyydettiin osoittamaan, että yleinen valvontastrategia varmistaisi tuotteen sopivan ja toistettavissa olevan laadun sitkeän klopido greeliemäsmassan käsittelyn osalta, sekä esittämään perustelut klopido greeliemäksen määritysten puuttumiselle.

Hakija selitti, että tuotteen käsittelyominaisuuksien parantamiseksi apuaineeksi päätettiin lisätä BHA:ta, jonka ansiosta saatiin stabiili klopido greelin esisekoite. Koska emäksen luonne ei sallinut asianmukaisia prosessinaikaisia laadunvalvontatarkastuksia, hakija on pyrkinyt valvomaan tuotetun emäksen laatua varmistamalla välituotteen laadun.

Valmistusprosessi on validoitu hyväksyttävästi kolmella erällä. Eräanalyysien tulosten perusteella laatu on ollut tasainen. Tuotteen sopivan ja toistettavan laadun varmistamiseksi käytetty yleinen valvontastrategia on osoittautunut perustelluksi sitkeän klopido greeliemäksen käsittelyn osalta, ja lääkevalmistekomitea katsoo klopido greeliemäksen ehdotettujen määritysten olevan hyväksyttäviä.

Hakija osallistui lääkevalmistekomitean kokoukseen 17. helmikuuta 2010 ja selvitti suullisesti päätöstä valita vaikuttavaksi aineeksi klopido greeliemäs jonkin sitä stabiilimman klopido greelin suolan sijasta sekä BHA:n turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä.

Lääkevalmistekomitea totesi BHA:n lisäämisen pääasiallisen tarkoituksen olevan estää vapaiden radikaalien initiaatio estämällä hapettumista. Hakija vakuutti komitealle, että käytetty määrä oli mahdollisimman pieni. Johtopäätöksensä lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka se ei pitänyt klopido greeliemäksen valintaa optimaalisena, BHA:n käytöstä ja tuotantoprosessista ei aiheudu vakavaa kansanterveydellistä riskiä.

- Kliiniset kysymykset

Epästabiilin klopido greeliemäksen käyttö vaikuttavana aineena vaatii butyylihydroksyylianisolin (BHA) käyttöä stabilointiaineena. BHA on antioksidantti. Hakemusta vastustavat lääkevalmistekomitean jäsenet esittivät, että lääkevalmisteen myyntilupahakemuksen aineistoon sisältyvän apuaineita koskevan ohjeen (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) ja antioksidanttien ja antimikrobisten säilöntäaineiden käyttöä lääkevalmisteissa koskevan tiedotteen (CPMP/CVMP/QWP/115/95) mukaisesti antioksidantteja tulisi välttää aina kun mahdollista. Lisäksi hakemusta vastustaneet lääkevalmistekomitean jäsenet huomauttivat, että molemmissa ohjeissa todetaan lisäksi, että antioksidantteja ei tule käyttää formulaation heikkouden peittämiseksi.

Hakija käsitteli BHA:n pitkän aikavälin turvallisuutta lääkevalmistekomitealle 17. helmikuuta 2010 antamassaan suullisessa selostuksessa ja viittasi siinä BHA:n hyväksyttävään päivittäiseen enimmäissaantiin (ADI-arvoon) eli arvioon määrästä, jolle ihminen voi altistua periaatteessa joka päivä koko elämänsä ajan ilman terveydellisiä haittavaikutuksia. Hakija selitti klopido greelitabeleista saatavan BHA:n määrän vastaavan vain 0,75:tä prosenttia sen ADI-arvosta, ja tätä määrää pidettiin merkityksettömänä.

Lisäksi BHA on Euroopan unionissa hyväksytty ja laajasti käytetty elintarvikelisäaine (E 320). Tästä syystä lääkevalmistekomitea piti valittua antioksidanttia (BHA:ta) ja sen pitoisuutta turvallisuuden kannalta hyväksyttävänä.

Biologista samanarvoisuutta koskevassa tutkimuksessa 13 tutkittavaa ilmoitti yhteensä 19 haittatapahtumasta. Kolmessa tapauksessa haittatapahtuma ei vaatinut lääketieteellistä hoitoa. Yhdeksästätoista todetusta haittatapahtumasta 14 liittyi vertailuvalmisteseen ja viisi haittatapahtumaa tutkimusvalmisteseen. Kun klopido greelibisulfaattia (jota vertailuvalmiste sisälsi) ja klopido greeliemästä (jota tutkimusvalmiste sisälsi) annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille kyseisessä tutkimuksessa, lääkevalmisteet olivat hyvin siedettyjä, eikä vertailuvalmisteen ja tutkimusvalmisteen turvallisuusprofiileissa havaittu merkittäviä eroja haittatapahtumien lukumäärän ja esiintymismallin osalta.

Hakija esitti lisäksi, että vertailuvalmisteeseen (Plavix) verrattuna tutkimusvalmiste täytti biologista samanarvoisuutta koskevat vaatimukset klopidoogreelin imeytymisnopeuden ja imeytyneen klopidoogreelin määrän osalta.

Hakija esitti yleisesti, että sen 75 mg:n klopidoogreelitablettien laatu ja hyöty-riskisuhde ovat hyväksyttäviä ja että tabletit ovat verrannollisia vertailuvalmisteeseen. Lisäksi edellä esitetyn valossa katsottiin, että klopidoogreeliemäksen valinta ja klopidoogreeliesisekoitteen kehittäminen geneeristä valmistetta varten olivat perusteltuja. Valittu klopidoogreeliemäs edellyttää antioksidantin käyttöä, mitä ei pidetty optimaalisena. Ottaen kuitenkin huomioon, ettei tuotteen laatua koskevia huolenaiheita noussut esiin ja ettei antioksidantin käyttö aiheuttanut turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, lääkevalmistekomitea hyväksyi klopidoogreeliemäksen valinnan.

Lääkevalmistekomitea totesi hakijan esittäneen riittävän selvityksen klopidoogreeliemäksen valinnalle ja siten myös BHA:n käytölle. Lääkevalmistajan on osoitettu kykenevän valmistamaan lääkeaineesta stabiilia valmistetta, jonka tehokkuus ja turvallisuus ovat olennaisilta osiltaan verrattavissa vertailuvalmisteeseen. Clopidogrel Orion 75 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

- ovat stabiileja verrattuna klopidoogreelibisulfaattiin, joka on altis hydrolyyttiselle hajoamiselle
- ovat biologisesti samanarvoisia vertailuvalmisteena käytettyyn klopidoogreelibisulfaattiin nähden
- eivät lääkevalmistekomitean näkemyksen mukaan eroa vertailuvalmisteesta turvallisuusominaisuuksiensa osalta. BHA:n määrä on hyväksyttävää päivittäistä enimmäissaantia (ADI-arvoa) pienempi. Koska ADI-arvo saadaan määrittämällä haitaton vaikutustaso, BHA:lla ei odoteta olevan biologisia tai muita vaikutuksia potilaisiin.

MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- hakija on esittänyt riittävän selvityksen klopido greeliemäksen valinnalle ja siten BHA:n käytölle
- tuotteen sopivan ja toistettavan laadun varmistamiseksi käytetty valvontastrategia on osoittautunut perustelluksi sitkeän klopido greeliemäksen käsittelyn osalta
- hakijan 75 mg:n klopido greeliemästä sisältävien tablettien laatu ja hyöty-riskisuhde ovat hyväksyttäviä ja että tabletit ovat verrannollisia vertailuvalmisteeseen,

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Voimassa olevat valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat lopulliset koordinoitiryhmän menettelyssä saavutetut versiot.