

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Kérelmező cég neve, címe</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Cseh Köztársaság	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Németország	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Lettország	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Litvánia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Norvégia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Szlovák Köztársaság	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEI, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A CLOPIDOGREL ORION ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK ALATT FORGALMAZOTT TERMÉKEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKEKÉLÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A klopidoгрél az adenzin-difoszfát (ADP) nem kompetitív inhibitora a thrombocyta-receptorokon. Az adenilát-cikláshoz kapcsolt P2Y₁₂ ADP receptor a klopidoгрél fő célja, és a thrombocyta-aktiváció, aggregáció és a Gp IIb/IIIa receptor aktiválódásának gátlásához vezet.

A klopidoгрél az atherothromboticus események prevenciójára javallt myocardialis infarctusban vagy akut coronaria syndromában szenvedő betegekben. A termék kiszerelése 75 mg klopidoгрélt tartalmazó, azonnali hatóanyag-leadású, ún. „immediate release” (IR) tablettá.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem benyújtásának jogi alapja a módosított 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése és 28. cikkének (3) bekezdése.

A gyógyászati referencia termék e generikus termék tekintetében a 75 mg-os Plavix (klopidoгрél-hidrogén-szulfát) filmtabletta. A hidrogén-szulfátsót tartalmazó referenciatermékkel ellentétben a generikus termék klopidoгрél-bázist tartalmaz. Mivel a klopidoгрél-bázis instabil, viszkózus massa, a gyógyszer anyagát premix segítségével stabilizálják, mely premix antioxidáns (butil-hidroxi-anizolt [BHA]) tartalmaz.

Az ellenvetéssel élő érintett tagállam (CMS) szerint ez nem elfogadható, mivel rendelkezésre állnak stabil sók is, és a klopidoгрél-bázis alkalmazása a CMS szerint szükségtelenül teszi ki a beteget antioxidáns hatásának. A problémát az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és a decentralizált eljárásokkal foglalkozó koordinációs csoport (CMD(h)) elé terjesztették, és a referencia-tagállam (RMS) elvégezte az értékelést. Mivel a 60. napig nem sikerült egyetértésre jutni, az eljárást az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalták. A CHMP értékelte a dokumentációt és a rendelkezésre álló adatokat, ideértve az ellenvetéssel élő az érintett tagállam által felvetett problémákat is.

- Minőséggel kapcsolatos kérdések

A kérelmező az ellenvetéssel kapcsolatban nem ismerte el, hogy nem vettek figyelembe minden lehetséges sőt. Azzal érvelt, hogy az adott időpontban a megfelelő gyógyszerészeti és farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező, és bármely későbbi ún. FTO (freedom-to-operate) problémától mentes sőt kidolgozására irányuló lehetőségek tekintetében alapos szakirodalmi kutatást végeztek. A szakirodalmi kutatások alapján megfontolták a klopidoгрél taurokolát-, hidroklorid-, hidrobromid- és hidrogén-szulfátsóinak és szabad bázisának alkalmazási lehetőségeit.

A rendelkezésre álló információk alapján a klopidoгрél taurokolát-, hidroklorid-, hidrobromid- és hidrogén-szulfát sóit különböző okok miatt nem találták alkalmasnak a termékfejlesztésre. Bár a klopidoгрél szabad bázisa esetében kihívást jelentett az instabil, nyúlós és ragacsos anyag átalakítása a készítményekhez felhasználható szemcsés, gördülékeny és stabil anyaggá, a kérelmező a klopidoгрél szabad bázisát választotta a termékfejlesztéshez megfelelő anyagnaként.

A klopidoгрél-bázis alkalmazása képviselte kihívások leküzdése érdekében alapvetően fontos volt, hogy az anyagot gördülékeny (megfelelően folyó) szemcsés anyaggá alakítsák át. Ezért szóba került egy premix elkészítése megfelelő hordozóanyag felhasználásával. Úgy vélték, hogy a premix alkalmazásával javíthatók a klopidoгрél-bázis gördülékenységi jellemzői.

A klopidoгрél ismertén hidrolizál, és hidrolitikus szennyezőanyagot, azaz ecetsavat hoz létre, amely erősen degradatív hatású. A klopidoгрél premix alkalmazásával kifejlesztett termékről bebizonyosodott, hogy nem higroszkópikus. Az (erősen bomlasztó hatású) ecetsav szennyezőanyag kontrolláltnak bizonyult a kérelmező 75 mg-os klopidoгрél tablettájában, a 75 mg-os Plavix tablettához hasonlítva (75 mg-os klopidoгрél-biszulfát tablettá).

A rendelkezésre bocsátott adatok alapján a kérelmező azt állította, hogy a 75 mg-os klopidoгрél tabletták a 75 mg-os Plavix tablettához hasonlítva (75 mg-os klopidoгрél-biszulfát tabletta) stabilak.

Ezen felül a CHMP-t aggasztotta, hogy nem került bemutatásra, miszerint a javasolt gyártási és minőség-ellenőrzési módszerek képesek biztosítani azt, hogy a termék minősége terén ne fordulhasson elő jelentős hiányosság. Ezért a kérelmezőtől annak alátámasztását kérte, hogy az általános minőség-ellenőrzési stratégia biztosítja a megfelelő és reprodukálható termékminőséget a klopidoгрél-bázis viszkózus masszaja tekintetében, valamint annak indoklását kérte a kérelmezőtől, hogy miért nem adott specifikációkat a klopidoгрél-bázist illetően.

A kérelmező elmagyarázta, hogy a jobb kezelhetőség elősegítése érdekében az a döntés született, hogy excipiens BHA-t adnak a termékhez, melynek eredményeként stabil klopidoгрél premixet kaptak. Mivel a bázist tulajdonságai alkalmatlanná tették arra, hogy megfelelő folyamatközi minőség-ellenőrzési lépéseket iktassanak be a klopidoгрél-bázis esetében, a kérelmező azáltal kísérelte meg az előállított bázis minőségét kontrollálni, hogy gondoskodott az intermedier anyag megfelelő minőségéről.

A gyártási folyamatot sikeresen validálták három tétel esetében. A tételelemzési eredmények konzisztens minőségről adtak tanúbizonyságot. A klopidoгрél-bázis viszkózus masszájának kezelése tekintetében a megfelelő és reprodukálható termékminőséget biztosítani hivatott általános minőség-ellenőrzési stratégia alkalmasságának alátámasztását, és a klopidoгрél-bázisra vonatkozóan javasolt specifikációkat a CHMP elfogadhatónak találja.

A kérelmező részt vett a CHMP 2010. február 17-i ülésén, azzal a céllal, hogy szóbeli magyarázatot adjon a stabilabb klopidoгрélsók helyett a klopidoгрél-bázis aktív hatóanyagként való alkalmazásával kapcsolatos álláspontjáról, valamint a BHA hosszú távú használata biztonságos voltának megvitatása céljából.

A CHMP tudomásul vette, hogy a BHA hozzáadásának elsődleges oka a szabadgyök-képződésnek az oxidatív anyagsereűt blokkolása révén való megakadályozása volt, és a kérelmező biztosította a CHMP-t arról, hogy BHA-t a lehető legkisebb mennyiségben alkalmazzák. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy bár a klopidoгрél-bázis alkalmazása nem tekinthető optimális döntésnek, a BHA hozzáadása és a gyártási folyamat nem képvisel potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot.

- Klinikai kérdések

Az instabil klopidoгрél-bázis aktív hatóanyagként való alkalmazása szükségessé tette a stabilizálás érdekében az antioxidáns hatású butil-hidroxi-anizol (BHA) alkalmazását. Az ellenvetéssel élő CHMP tagok azzal érveltek, hogy a Gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem dokumentációjában szereplő segédanyagokról szóló iránymutatás (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)), valamint az Antioxidánsok és antimikrobiális tartósítószeres gyógyszerek készítményekben való alkalmazásáról szóló iránymutatás (CPMP/CVMP/QWP/115/95) szerint az antioxidánsok alkalmazását ahol csak lehet, el kell kerülni. Továbbá, az ellenvetéssel élő CHMP tagok rámutattak, hogy mindkét iránymutatásban szerepel az is, hogy az antioxidánsok nem használandók a kevésbé jó összetételű termékek hibáinak elfedése céljára.

A kérelmező a CHMP 2010. február 17-i ülésén előadott szóbeli magyarázatában kitért a BHA hosszú távú alkalmazásának biztonságosságára, hivatkozva a megengedhető napi bevitel (Acceptable Daily Intake (ADI)) értékére, azaz a BHA azon becsült mennyiségére, amely az egész élet során való napi bevitel esetén nem jár érdemi egészségi kockázattal. A kérelmező elmagyarázta, hogy a BHA klopidoгрél tablettákból származó mennyisége a BHA ADI-értékének nem több, mint 0,75%-a, amely a kérelmező véleménye szerint gyakorlatilag elhanyagolható mennyiség.

Továbbá, a BHA jóváhagyott élelmiszer-adalék (E 320) az Európai Unióban. Ezért az antioxidánsként választott BHA és annak koncentrációja a biztonságosság szempontjából a CHMP szerint elfogadható volt.

A biológiai egyenértékűségi vizsgálat során összesen 19 nemkívánatos eseményről számolt be 13 vizsgálati alany. A tizenkilenc nemkívánatos esemény közül három esetben nem volt szükség semmilyen orvosi beavatkozásra. A 19 észlelt nemkívánatos eseményből 14 a referenciatermék, 5 a vizsgált termék esetében

fordult elő. Amikor egyszeri dózisban klopidoгрél-biszulfátot (azaz a referenciatermékben lévő anyagot) és klopidoгрél-bázist (azaz a vizsgált termékben lévő anyagot) adtak egészséges önkénteseknek a vizsgálat során, a gyógyszerkészítményeket az alanyok jól tolerálták, és nem merültek fel súlyos nemkívánatos események egyik anyag esetében sem, valamint nem figyeltek meg érdemi különbséget a vizsgált és a referenciakészítmény biztonságossági profiljában a nemkívánatos események számát és előfordulási jellemzőit illetően.

A kérelmező azt állította, hogy a vizsgált termék a referenciatermékkel (Plavix) összehasonlítva megfelelt a biológiai egyenértékűségi kritériumoknak a klopidoгрél abszorpciójának sebességét és mértékét tekintve.

Összefoglalásként a kérelmező állítása szerint a kérelmező 75 mg-os klopidoгрél tablettája megfelelő minőséggel és előny/kockázat aránnyal rendelkezik, és egyenértékű a referenciatermékkel. A fentiek alapján tehát a klopidoгрél-bázis alkalmazása, és a klopidoгрél premix kifejlesztése a generikus készítményben való felhasználás céljából megfelelően indokolt volt. A választott klopidoгрél-bázis szükségessé tette egy antioxidáns alkalmazását, amely nem volt optimálisnak tekinthető. Mindazonáltal, annak a ténynek a fényében, hogy a termék minőségét illetően nem merült fel jelentősebb kétely, és hogy az antioxidáns használata következtében nem merült fel aggály a biztonságosságot illetően, a CHMP elfogadta a klopidoгрél-bázis alkalmazását.

A CHMP elismerte, hogy a kérelmező megfelelő magyarázatot adott a klopidoгрél-bázis, illetve azt követően a BHA alkalmazásáról. Bebizonyosodott, hogy a gyógyszerhatóanyag és a gyógyszerkészítmény gyártója képes stabil, a hatásosságot és a biztonságosságot illetően a referenciatermékhez alapvetően hasonló termék előállítására. A 75 mg-os Clopidogrel Orion filmtabletta:

- a hidrolitikus bomlásra érzékeny klopidoгрél-biszulfáthoz viszonyítva stabil.
- biológiailag ekvivalens a klopidoгрél-biszulfát referencia-gyógyszerrel
- a CHMP véleménye szerint a biztonságossággal kapcsolatos tulajdonságai tekintetében nem eltérő. A BHA az ADI-nál kisebb mennyiségben van benne jelen, amelyet általában az anyag hatás nélküli szintje (No Effect Level (NEL)) alapján állapítanak meg; ezért nem várható biológiai reakció vagy hatás a betegek tekintetében.

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKLÁSA

Mivel

- a kérelmező megfelelő magyarázatot adott arról, hogy miért választotta a klopidoгрél-bázist, majd ezt követően miért döntött a BHA alkalmazásáról
- a termék megfelelő és reprodukálható minőségét biztosítani hivatott átfogó minőség-ellenőrzési stratégia alkalmassága a klopidoгрél-bázis viszkózus masszájának kezelése tekintetében igazolásra került
- a kérelmező 75 mg-os klopidoгрél-bázis tablettájának minősége és előny/kockázat aránya megfelelő, és egyenértékű a referencia-termék minőségével és előny/kockázat arányával

a CHMP a forgalomba hozatali engedély megadását javasolta, azzal, hogy az engedélyhez tartozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport általi eljárás során véglegesített változatnak felel meg, ahogyan az a jelen vélemény III. mellékletében említésre kerül.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során megállapított végső verzió.