

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, REGISTRAVIMO
LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Pareiškėjos</u> <u>Imonės pavadinimas, adresas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Čekijos Respublika	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Danija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Suomija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Vokietija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Latvija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Lietuva	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Slovakijos Respublika	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Švedija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR TEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

CLOPIDOGREL ORION MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Klopidogrelis yra trombocitų receptorių adenosino difosfato (ADF) nekonkuruojantis inhibitorius. Klopidogrelis pirmiausia veikia adenilato ciklazės suporuotą ADF receptorių P2Y₁₂, taip stabdydamas trombocitų aktyvinimą, jų agregaciją ir Gp IIb/IIIa receptorių aktyvinimą.

Klopidogrelis skiriamas pacientams, sergantiems miokardo infarktu ar ūminiu koronariniu sindromu, aterotrombozinių komplikacijų profilaktikai. Preparatas – tai paprasto atpalaidavimo tabletės, kuriose yra 75 mg klopidogrelio.

Paraiška buvo pateikta remiantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi ir 28 straipsnio 3 dalimi.

Šio generinio preparato referencinis vaistinis preparatas yra Plavix (klopidogrelio vandenilio sulfatas) 75 mg plėvele dengtos tabletės. Kitaip nei referenciniame vaiste, kuriame yra vandenilio sulfato druskos, generinio preparato sudėtyje yra klopidogrelio bazė. Klopidogrelio bazė yra nestabili klampi masė, todėl vaistinė medžiaga stabilizuojama iš anksto primaišius antioksidanto butilinto hidroksianizolo (BHA).

Prieštaraujanti susijusi valstybė narė (PSVN) nusprendė, kad tai yra nepriimtina, kadangi sudėtyje yra stabilios druskos, ir klopidogrelio bazę vartojantys pacientai be reikalo gauna antioksidanto. Klausimas buvo perduotas Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo darbo grupei (CMD(h)) ir vertinamas referencinės valstybės narės (RVN). Kadangi iki 60 dienos nebuvo pasiekta susitarimo, procedūra perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). CHMP įvertino dokumentaciją ir turimus duomenis, taip pat prieštaraujančios SVN iškeltus klausimus.

- Kokybės klausimai

Pareiškėjas dėl priekaišto, kad buvo apsvarstytos ne visos galimos druskos, nurodė, jog tuo metu buvo atidžiai išstudijuota literatūra ieškant galimybės sukurti druską, turinčią tinkamas farmacines ir farmakologines savybes, kuri būtų tokia, kad vėliau nekiltų jokių klausimų dėl veikimo laisvės. Atsižvelgiant į literatūros apžvalgą buvo vertintos šios druskos: taurocholatas, hidrochloridas, hidrobromidas, vandenilio sulfatas ir nesurišta klopidogrelio bazė.

Remiantis pateikta informacija, preparatui sukurti dėl įvairių priežasčių buvo pripažintos netinkamomis klopidogrelio druskos taurocholatas, hidrochloridas, hidrobromidas ir vandenilio sulfatas. Nors naudojant nesurištą klopidogrelio bazę kilo sunkumų norint paversti nestabilią, klampią ir lipnią medžiagą grūdėta, stabilia ir bria medžiaga, kuri būtų tinkama farmacinėms formoms gaminti, pareiškėjas kaip tinkamą medžiagą preparatui kurti pasirinko nesurištą klopidogrelio bazę.

Norint pašalinti klopidogrelio bazę naudoti trukdančias problemas, buvo svarbiausia ją paversti grūdėta ir bria medžiaga. Todėl buvo nuspręsta primaišyti tinkamo nešiklio. Priemaišos turėjo suteikti klopidogrelio bazei birumo.

Žinoma, kad klopidogrelis hidrolizuojasi ir susidaro hidrolizės priemaišos, t. y. svarbiausio irimo produkto acto rūgšties priemaišos. Paaiškėjo, kad su priemaišomis pagamintas klopidogrelis yra nehigroskopiškas. Acto rūgšties (svarbiausio irimo produkto) priemaišos pareiškėjo klopidogrelio 75 mg tabletėse, palyginti su Plavix 75 mg (klopidogrelio bisulfato 75 mg) tabletėmis, buvo reguliuojamos.

Pareiškėjo pateikti duomenys rodo, kad, palyginti su Plavix 75 mg (klopidogrelio bisulfato 75 mg tabletėmis), klopidogrelio 75 mg tabletės yra stabilios.

Be to, CHMP taip pat susirūpinimą kėlė tai, kad nebuvo įrodyta, jog pasiūlyti gamybos ir kokybės kontrolės metodai gali garantuoti, kad produkto kokybė žymiau nesumažės. Todėl pareikalauta, kad pareiškėjas

pagrįstų, jog bendra kontrolės strategija padės užtikrinti tinkamą ir atgaminamą produkto kokybę apdorojant klampią klopidoogrelio bazės masę, taip pat paprašyta pagrįsti, kodėl nėra klopidoogrelio bazės specifikacijų.

Pareiškėjas paaiškino, jog tam, kad būtų lengviau apdoroti medžiagą, buvo nuspręsta pridėti pagalbinę medžiagą BHA, kuri savo ruožtu suteikė iš anksto pagamintam klopidoogrelio mišiniui stabilumo. Kadangi bazės savybės neleido į procesą įtraukti atitinkamų kokybės patikrų, pareiškėjas bandė pagamintos bazės kokybę kontroliuoti užtikrindamas tarpinio produkto kokybę.

Gamybos procesas buvo sėkmingai įteisintas trijų serijų atveju. Serijų analizės parodė, kad kokybė nesikeitė. Bendra kontrolės strategija, padedanti užtikrinti tinkamą ir atgaminamą produkto kokybę apdorojant klampią klopidoogrelio bazės masę, buvo pagrįsta ir CHMP nusprendė, kad pasiūlytos klopidoogrelio bazės specifikacijos yra priimtinos.

2010 m. vasario 17 d. pareiškėjas dalyvavo CHMP posėdyje, kuriame žodžiu išaiškino savo požiūrį dėl to, kodėl veikliąja medžiaga pasirinko klopidoogrelio bazę, o ne stabilesnes klopidoogrelio druskas, ir aptarė ilgalaikio BHA vartojimo saugumą.

CHMP pastebėjo, kad BHA buvo pridėta iš esmės dėl to, kad nesusidarytų laisvieji radikalai, blokuojant oksidacijos procesus. Pareiškėjas užtikrino, kad jo buvo pavartotas mažiausias galimas kiekis. Apibendrinant, CHMP sutiko, kad nors ir buvo nuspręsta, jog klopidoogrelio bazės pasirinkimas nėra optimalus sprendimas, BHA vartojimas ir gamybos procesas nekelia potencialiai rimto pavojaus visuomenės sveikatai.

- Klinikiniai klausimai

Kaip veikliąją medžiagą naudojant nestabilią klopidoogrelio bazę jai stabilizuoti buvo reikalingas antioksidantas butilintas hidroksilo anizolis (BHA). Prieštaraujantieji CHMP nariai įrodinėjo, kad remiantis *the Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product* (Gairėmis dėl pagalbinių medžiagų vaistinio preparato rinkodaros teisės paraiškos dokumentacijoje) (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) ir *Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products* (Antioksidantų ir antimikrobinių konservantų įtraukimo į vaistinius preparatus gairių pastaba (CPMP/CVMP/QWP/115/95)), jei tik galima, reikia vengti vartoti antioksidantus. Be to, prieštaraujantieji CHMP nariai nurodė, kad abiejose gairėse taip pat teigiama, jog antioksidantai neturi būti naudojami siekiant nusišalinti prastą produktą sudėtį.

2010 m. vasario 17 d. pareiškėjas CHMP žodžiu paaiškino apie ilgalaikį BHA saugumą, nurodydamas leistiną paros dozę (LPD), t. y. apskaičiuotą BHA kiekį, kurį galima suvartoti kasdien per visą gyvenimą be apčiuopiamo pavojaus sveikatai. Pareiškėjas paaiškino, kad BHA kiekis klopidoogrelio tabletėse buvo mažesnis negu 0,75 % šios medžiagos LPD, o tai reiškia, kad šis kiekis yra nereikšmingas.

Be to, BHA yra Europos Sąjungoje įteisintas ir plačiai vartojamas maisto priedas (E 320). Todėl CHMP nusprendė, kad pasirinktas antioksidantas BHA ir koncentracija, kuria jis naudojamas, saugumo požiūriu yra priimtina.

Biologinio lygiavertiškumo tyrime pranešta apie 19 nepageidaujamų reakcijų 13 asmenų. Iš šių devyniolikos nepageidaujamų reakcijų trimis atvejais nereikėjo jokio gydymo. Iš 19 nepageidaujamų reiškinių 14 sukėlė referencinis preparatas ir 5 – tiriamasis. Šiame tyrime sveikiems savanoriams skiriant ir klopidoogrelio bisulfato (referencinis preparatas), ir klopidoogrelio bazės (tiriamasis preparatas) vienkartinės dozes, vaistiniai preparatai buvo gerai toleruojami ir nepasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių. Pagal nepageidaujamų reiškinių skaičių ir jų pobūdį tiriamojo ir referencinio preparatų farmacinių formų saugumo profiliai žymiau nesiskyrė.

Pareiškėjas taip pat nurodė, kad tiriamasis preparatas referencinio preparato Plavix požiūriu atitiko klopidoogrelio absorbcijos greičio ir apimties biologinio lygiavertiškumo kriterijus.

Apskritai, pareiškėjas teigė, kad klopido­grelio 75 mg tablečių kokybė, naudos ir rizikos santykis yra tinkami ir kad jis panašus į referencinį vaistą. Be to, buvo tvirtinama, kad, remiantis tuo, kas buvo pasakyta anksčiau, klopido­grelio bazės pasirinkimas ir klopido­grelio priemonės sukūrimas pasiteisino juos panaudojant generinėje vaisto formoje. Pasirinkus klopido­grelio bazę, reikėjo naudoti antioksidantą, o tai, manoma, nėra optimalus sprendimas. Kita vertus, atsižvelgęs į tai, kad nebuvo nustatyta jokių didesnių susirūpinimą keliančių problemų dėl preparato kokybės ir kad antioksidanto naudojimas nekėlė saugumo problemų, CHMP sutiko su klopido­grelio bazės pasirinkimu.

CHMP sutarė, kad pareiškėjo klopido­grelio bazės pasirinkimas ir su tuo susijęs BHA naudojimas buvo pakankamai paaiškinti. Vaistinės medžiagos ir vaistinio preparato gamintojai įrodė, kad jie sugeba pagaminti stabilų preparatą, kurio veiksmingumas ir saugumas iš esmės nesiskiria nuo referencinio vaisto. Clopidogrel Orion 75 mg plėvele dengtos tabletės:

- yra stabilios, palyginti su klopido­grelio bisulfatu, kuris jautrus hidroliziniams skaidymuisi;
- yra biologiškai lygiavertės referenciniam vaistiniui klopido­grelio bisulfatui;
- CHMP nuomone, jų saugumo savybės nesiskiria. BHA kiekis yra mažesnis už LPD, kuri paprastai nustatoma pagal medžiagos poveikio nesukeliantį vertę, todėl nemanoma, kad jis turės biologinį veikimą ar poveikį pacientui.

TEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDIMAS

Kadangi:

- pareiškėjo klopido grelio bazės pasirinkimas ir su tuo susijęs BHA naudojimas buvo pakankamai paaiškintas,
- bendra kontrolės strategija siekiant užtikrinti tinkamą ir atgaminamą produkto kokybę apdorojant klampią klopido grelio bazės masę buvo pagrįsta,
- pareiškėjo klopido grelio bazės 75 mg tablečių kokybė, naudos ir rizikos santykis yra toks pat kaip ir referencinio vaisto,

CHMP rekomendavo suteikti rinkodaros teisę, kurios preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis lieka tokie, kokie buvo koordinacijos grupės procedūros metu suderintose galutinėse versijose, kaip nurodyta šios nuomonės III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti vaisto charakteristikų santrauka, ženklinimas ir charakteristika yra galutinės versijos, gautos Koordinavimo grupės procedūros metu.