

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMA, ZĀĻU STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS, PIETEIKUMA
IESNIEDZĒJS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u> <u>uzņēmuma nosaukums, adrese</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva 75 mg Filmtabletten	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Beļģija	TEVA Pharma B.V. Computerweg10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	TEVA Pharma B.V., Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopix 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Kipra	TEVA Pharma BV Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Čehija	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Czech Republic	Teclop 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopix	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u> <u>uzņēmuma nosaukums, adrese</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Somija	Teva Sweden AB Jarnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sweden	Tevaplat 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	TEVA Classics Immeuble Palatin 1 1 cours du Triangle 92836 PARIS LA DEFENSE FRANCE	Clopidogrel TEVA CLASSICS 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Vācija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	ALVADAVIX 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Īrija	TEVA Generics B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Itālija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u> <u>uzņēmuma nosaukums, adrese</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Latvija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Teva Pharma BV Computerweg 10 NL- 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidophar	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg filmomhulde tabletten	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Teva Sweden AB Järnväggsgatan 11, Box 1070 251 10 Helsingborg	Tevaplat 75 mg film- coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Polija	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva Pharma	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	XOVAL 75 mg comprimatē filmatē	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u> <u>uzņēmuma nosaukums, adrese</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Spānija	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID, Spain	Clopidogrel TEVAGEN 75 mg film-coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Reddy's	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Teva Pharma BV. Computerweg 10, Utrecht NL-3542DR Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Apvalkotā tablete	perorālai/iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SKATĪJUMĀ

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

CLOPIDOGREL TEVA UN RADNIECĪGU NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

Klopidogrels ir nekonkurējošs adenozinā difosfāta (ADF) inhibitors pie trombocītu receptoriem. Ar adenilāta ciklāzi sapārots ADF receptors P2Y₁₂ ir galvenais klopidogrela mērķis un izraisa trombocītu aktivizācijas, agregācijas nomākumu un Gp IIb/IIIa receptoru aktivizāciju.

Klopidogrels indicēts aterotrombotisku traucējumu profilaksei pacientiem ar miokarda infarktu vai akūtu koronāro sindromu. Preparāts ir pieejams tūlītējas darbības tablešu veidā, kas satur 75 mg klopidogrela.

Juridiskais pamats pieteikuma iesniegšanai ir grozītās Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. apakšpunkts un 28. panta 3. apakšpunkts.

Atsauces zāles šim ģenērisko zāļu pieteikumam ir *Plavix* (klopidogrela hidrogensulfāts) 75 mg apvalkotās tabletes. Atšķirībā no atsauces zālēm, kas satur hidrogensulfāta sāli, ģenēriskais preparāts satur klopidogrela bāzi. Klopidogrela bāze ir nestabila viskoza masa, tādēļ zāļu viela ir stabilizēta ar piedevu, kas satur antioksidantu butilētu hidroksianizolu (*BHA*).

Tas oponentošanai iesaistītajai dalībvalstij nebija pieņemami, jo ir pieejami stabili sāļi, un tā uzskatīja, ka klopidogrela bāzes izmantošana nevajadzīgi pakļauj pacientus antioksidanta iedarbībai. Jautājums tika nosūtīts Savstarpējās atziņas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai *CMD(h)*, un atsauces dalībvalsts veica novērtējumu. Tā kā līdz 60. dienai nebija panākta vienošanās, procedūra tika nodota *CHMP*. *CHMP* novērtēja dosjē un pieejamos datus, tostarp oponentošanās iesaistītās dalībvalsts iebildumus.

- Kvalitātes jautājumi

Pieteikuma iesniedzējs atbalstīja iebildumus, ka nav apsvērti visi iespējamie sāļi. Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka tolaik literatūrā rūpīgi pētīta iespēja izveidot sāli ar piemērotām farmaceitiskām un farmakoloģiskām īpašībām, kas vēlāk neizraisītu nekādus izmantošanas ierobežojumus. Pamatojoties uz literatūras izpēti, tika apsvērtā iespēja izmantot tauroholātu, hidrohlorīdu, hidrobromīdu un hidrogensulfāta sāļus un brīvu klopidogrela bāzi.

Pamatojoties uz iesniegto informāciju, klopidogrela tauroholātu, hidrohlorīdu, hidrobromīdu un hidrogensulfāta sāļus atzina par nepiemērotiem preparāta izveidei dažādu iemeslu dēļ. Lai gan klopidogrela brīvā bāze radīja izaicinājumu pārvērst nestabilu, sveķainu un lipīgu masu par granulveida, brīvi plūstošu un stabilu materiālu lietošanai zāļu preparātos, pieteikuma iesniedzējs par piemērotu kandidātmateriālu preparāta izstrādei izvēlējās klopidogrela brīvo bāzi.

Lai atrisinātu ar klopidogrela bāzes izmantošanu saistītos izaicinājumus, bija svarīgi to pārvērst par granulveida un brīvi plūstošu materiālu. Tādēļ tika apsvērtā piedevas izstrāde, izmantojot piemērotu nesējvielu. Uzskatīja, ka piedevas izmantošana palīdz uzlabot klopidogrela bāzes plūšanas īpašības.

Zināms, ka klopidogrels hidrolizējas un veido hidrolītisku piemaisījumu, t. i., etiķskābes piemaisījumu, kas ir nozīmīga degradējoša viela. Konstatēja, ka, izmantojot klopidogrela piedevu, iegūtais preparāts nav higroskopisks. Konstatēts, ka pieteikuma iesniedzēja klopidogrela 75 mg tabletēs etiķskābes (nozīmīgas degradējošas vielas) piemaisījums, salīdzinot ar *Plavix* 75 mg (klopidogrela bisulfāta 75 mg tabletēm), tiek kontrolēts.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus, kas apliecina klopidogrela 75 mg tablešu stabilitāti, salīdzinot ar *Plavix* 75 mg (klopidogrela bisulfāta 75 mg tabletēm).

Turklāt *CHMP* izteica bažas, ka nav pierādīts, ka ierosinātās ražošanas un kvalitātes kontroles metodes varētu garantēt izvairīšanos no nozīmīgiem preparāta kvalitātes trūkumiem. Tādēļ pieteikuma iesniedzējam lūdza sniegt pamatojumu, ka vispārējā kontroles stratēģija nodrošina stabilu un atkārtojamu preparāta

kvalitāti attiecībā uz klopidoģrela bāzes viskozās masas apstrādi, kā arī pamatojumu, kādēļ klopidoģrela bāzei nav noteiktas specifikācijas.

Pieteikuma iesniedzējs skaidroja, ka nolūkā, lai masu būtu vieglāk lietot, tika pieņemts lēmums pievienot palīgvielu *BHA*, kas izrādījās stabila klopidoģrela piedeva. Tā kā bāzes īpašību dēļ to nevarēja izmantot atbilstošās klopidoģrela bāzes ražošanas procesa kvalitātes kontrolēs, pieteikuma iesniedzējs mēģināja kontrolēt iegūtās bāzes kvalitāti, nodrošinot starpprodukta kvalitāti.

Ražošanas process tika veiksmīgi validēts ar trīs sērijām. Sēriju analīzes apliecināja viendabīgu kvalitāti. Vispārējā kontroles stratēģija piemērotas un atkārtojamas preparāta kvalitātes nodrošināšanai attiecībā uz klopidoģrela bāzes viskozās masas izmantošanu ir pamatota, un *CHMP* ierosinātās klopidoģrela bāzes specifikācijas uzskatīja par pieņemamām.

Pieteikuma iesniedzējs 2010. gada 17. februārī piedalījās *CHMP* mutiskā skaidrojuma sniegšanas sanāksmē un prezentēja savu nostāju attiecībā uz klopidoģrela bāzes izvēli par aktīvo vielu salīdzinājumā ar daudz stabilākiem klopidoģrela sāļiem, kā arī apsprieda *BHA* ilgstošas lietošanas drošību.

CHMP ņēma vērā, ka galvenais *BHA* pievienošanas mērķis bija novērst brīvo radikāļu veidošanos, bloķējot oksidatīvo ceļu, un pieteikuma iesniedzējs pārliecināja, ka tiek izmantots pēc iespējas mazāks tā daudzums. *CHMP* piekrita, ka, lai gan klopidoģrela bāzes izvēle nav uzskatāma par optimālu, *BHA* izmantošana un ražošanas process neizraisa nekādu iespējami nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu.

- Klīniskās problēmas

Nestabilu klopidoģrela bāzi izmantojot kā aktīvo vielu, stabilizācijai nācās izmantot antioksidantu butilētu hidroksianizolu (*BHA*). Oponējošie *CHMP* locekļi norādīja, ka saskaņā ar Vadlīniju par palīgvielām zāļu reģistrācijas pieteikuma dosjē (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) un Skaidrojumu vadlīnijai par antioksidantu un pretmikrobu konservantu izmantošanu zālēm (CPMP/CVMP/QWP/115/95), no antioksidantu lietošanas pēc iespējas jāizvairās. Oponējošie *CHMP* locekļi norādīja, ka abās vadlīnijās arī norādīts, ka antioksidantus nedrīkst izmantot preparātu vāji veidotā sastāva maskēšanai.

Pieteikuma iesniedzējs 2010. gada 17. februārī *CHMP* mutiskā skaidrojuma sniegšanas laikā atsaucās uz *BHA* ilgtermiņa drošību, pieminot pieņemamo dienas devu un aprēķinus par *BHA* daudzumu, kāds var tikt uzņemts ikdienā visu mūžu, neizraisot risku veselībai. Pieteikuma iesniedzējs skaidroja, ka *BHA* daudzums klopidoģrela tabletēs nepārsniedz 0,75 % tā pieļaujamās dienas devas, ko uzskata par nenozīmīgu daudzumu.

Turklāt *BHA* ir Eiropas Savienībā apstiprināta un plaši lietota pārtikas piedeva (E 320). Tādēļ *CHMP* izvēlēto antioksidantu *BHA* un tā izmantoto koncentrāciju no drošības viedokļa uzskatīja par pieņemamu.

Bioekvivalences pētījumā 13 pacienti ziņoja par 19 nevēlamām blakusparādībām. Trijos no deviņpadsmit nevēlamu blakusparādību gadījumiem medicīniska iejaukšanās nebija nepieciešama. No 19 novērotajām nevēlamajām blakusparādībām 14 izraisīja atsaucē līdzeklis un piecas – pārbaudāmais līdzeklis. Šajā pētījumā, lietojot klopidoģrela bisulfātu (kā atsaucē līdzekli) un klopidoģrela bāzi (kā pārbaudāmo līdzekli) vienreizējas devas veidā veselīgiem brīvprātīgajiem, zāļu panesamība bija laba un nevienas no tām neizraisīja nopietnas nevēlamas blakusparādības, un netika konstatētas būtiskas drošības īpašību atšķirības starp pārbaudāmām un atsaucē zālēm attiecībā uz nevēlamo blakusparādību skaitu un raksturu.

Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka pārbaudāmais līdzeklis, salīdzinot ar atsaucē līdzekli *Plavix*, atbilst bioekvivalences kritērijiem, vērtējot klopidoģrela uzsūkšanās ātrumu un apjomu.

Kopumā pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka tā klopidoģrela 75 mg tabletēm ir atbilstoša kvalitāte un ieguvumu/riska attiecība, un tās ir salīdzināmas ar atsaucē zālēm. Norādīts, ka, ņemot vērā iepriekš minēto, klopidoģrela bāzes izvēle un klopidoģrela piedevas izveide lietošanai ģenēriskā preparātā ir pamatota. Izvēlētais klopidoģrela bāzes dēļ bija jālieto antioksidants, ko neuzskata par optimālu risinājumu. Taču, ņemot vērā faktu, ka nav konstatētas būtiskas bažas attiecībā uz preparāta kvalitāti un ka antioksidanta lietošana neizraisīja šaubas par drošību, *CHMP* apstiprināja klopidoģrela bāzes izvēli.

CHMP atzīst, ka pieteikuma iesniedzēja klopidogrela bāzes izvēle un līdz ar to arī BHA lietošana ir pietiekami izskaidrota. Pierādīts, ka zāļu ražotājs, izmantojot zāļu vielu, spēj ražot stabilu preparātu, kas efektivitātes un drošības ziņā ir ļoti līdzīgs atsauces līdzeklim. *Clopidogrel Teva* 75 mg apvalkotās tabletes:

- ir stabilas, salīdzinot ar klopidogrela bisulfātu, kas ir jutīgs pret hidrolītisku sadalīšanu;
- ir bioekvivalentas atsauces līdzeklim klopidogrela bisulfātam;
- pēc CHMP domām, neatšķiras, vērtējot drošībai nozīmīgas īpašības. BHA ir mazākā daudzumā par pieļaujamo dienas devu, kas parasti noteikta, ņemot vērā vielas daudzumu, kāds neizraisa ietekmi, tādēļ tā bioloģiska iedarbība vai ietekme uz pacientiem nav gaidāma.

POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

Tā kā

- pieteikuma iesniedzēja klopidoģrela bāzes izvēle un līdz ar to arī *BHA* lietošana ir pietiekami izskaidrota;
- vispārējā kontroles stratēģija, lai nodrošinātu piemērotu un atkārtojamu preparāta kvalitāti attiecībā uz klopidoģrela bāzes viskozās masas izmantošanu, ir pamatota;
- pieteikuma iesniedzēja klopidoģrela bāzes 75 mg tabletēm ir atbilstoša kvalitāte un ieguvumu/riska attiecība un tās ir līdzīgas atsauces līdzeklim;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kurai zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas pamācība paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts šā atzinuma III pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgie varianti, kas sasniegti koordinācijas grupas procedūrā.