

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny nazwa firmy, adres</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Republika Czeska	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Dania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Niemcy	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Łotwa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Litwa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Norwegia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Republika Słowacka	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Szwecja	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU CLOPIDOGREL ORION POD RÓŻNYMI NAZWAMI

Klopidogrel jest niekompetycyjnym inhibitorem dwufosforanu adenozy (ADP) w receptorach płytkowych. Głównym miejscem docelowym dla klopidogrelu jest stymulowany przez ADP receptor P2Y₁₂ sprzężony z działaniem cykazy adenylowej. Jego zablokowanie prowadzi do zahamowania aktywacji i agregacji płytek oraz aktywacji receptora Gp IIb/IIIa.

Klopidogrel jest wskazany do stosowania w profilaktyce powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z ostrym zespołem wieńcowym. Produkt ma postać tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających 75 mg klopidogrelu.

Podstawę prawną złożenia wniosku stanowi art. 10 ust. 1 w połączeniu z art. 28 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

Referencyjnym produktem leczniczym w tym wniosku dotyczącym leku generycznego jest Plavix (wodorosiarczan klopidogrelu) w postaci tabletek powlekanych 75 mg. W przeciwieństwie do produktu referencyjnego zawierającego sól wodorosiarczanową, produkt generyczny zawiera zasadę klopidogrelu. Ponieważ zasada klopidogrelu ma postać nietrwałej, lepkiej masy, substancję tę stabilizuje się stosując premiks zawierający przeciwutleniacz butylohydroksyanizol (BHA).

Zgłaszające sprzeciw zainteresowane państwo członkowskie nie uznało powyższego za dopuszczalne, ponieważ dostępne są trwałe produkty w postaci soli klopidogrelu. Stwierdzono, że zastosowanie zasady klopidogrelu powoduje niepotrzebne narażenie pacjentów na działanie przeciwutleniacza. Zagadnienie przekazano do CMD(h), a referencyjne państwo członkowskie przeprowadziło ocenę. Ponieważ do dnia 60. nie osiągnięto porozumienia, procedurę przekazano do CHMP. CHMP ocenił dokumentację i dostępne dane, włącznie z zastrzeżeniami zgłoszonymi przez sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie.

- Zagadnienia dotyczące jakości

Wnioskodawca bronił zarzutu, że nie wszystkie możliwe sole zostały wzięte pod uwagę. Utrzymywano, że w tym czasie została dokładnie sprawdzona w literaturze możliwość opracowania soli o odpowiednich właściwościach farmaceutycznych i farmakologicznych bez potencjalnych problemów związanych ze swobodą działania w okresie późniejszym. Uwzględniwszy wyniki przeglądu literatury, wzięto pod uwagę takie sole jak taurocholan, chlorowodorek, bromowodorek i wodorosiarczan oraz wolną zasadę klopidogrelu.

W oparciu o przedstawione informacje stwierdzono, że taurocholan, chlorowodorek, bromowodorek i wodorosiarczan klopidogrelu z różnych powodów nie nadają się do wykorzystania w procesie rozwoju produktu. Choć przekształcenie nietrwałej, lepkiej i kleistej wolnej zasady klopidogrelu w trwały, plastyczny materiał o ziarnistej strukturze nadający się do zastosowania w preparatach leczniczych stanowiło wyzwanie, wnioskodawca wybrał wolną zasadę klopidogrelu jako związek odpowiedni do wykorzystania w procesie rozwoju produktu.

Aby ominąć przeszkody utrudniające wykorzystanie zasady klopidogrelu, niezbędne było przekształcenie jej w plastyczny materiał o ziarnistej strukturze. Dlatego wzięto pod uwagę opracowanie premiksu przy użyciu odpowiedniego nośnika. Uważano, że zastosowanie premiksu pomoże zmienić płynną strukturę zasady klopidogrelu.

Wiadomo, że klopidogrel hydrolizuje, w wyniku czego powstają zanieczyszczenia produktami hydrolizy, tj. kwas octowy będący głównym produktem degradacji. Stwierdzono, że produkt opracowany przy użyciu premiksu klopidogrelu nie jest higroskopijny. Stwierdzono, że w porównaniu z produktem Plavix 75 mg (dwusiarczan klopidogrelu w tabletkach 75 mg), w przypadku proponowanego przez wnioskodawcę klopidogrelu w tabletkach 75 mg uporano się z problemem zanieczyszczenia w postaci kwasu octowego (główny produkt degradacji).

Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca twierdził, że w porównaniu z produktem Plavix 75 mg (dwusiarczan kłopidogrelu w tabletkach 75 mg) kłopidogrel w tabletkach 75 mg jest trwały.

Ponadto CHMP zwrócił uwagę, że nie wykazano, by proponowane metody wytwarzania i kontroli jakości mogły zagwarantować, iż nie pojawi się poważniejszy mankament w odniesieniu do jakości produktu. Dlatego do wnioskodawcy zwrócono się o przedstawienie uzasadnienia, czy ogólna strategia kontroli zapewniła właściwą i odtwarzalną jakość produktu w odniesieniu do obróbki zasady kłopidogrelu w postaci lepkiej masy, a także o uzasadnienie braku wymagań technicznych (specyfikacji) dla zasady kłopidogrelu.

Wnioskodawca wyjaśnił, że w celu ułatwienia obróbki materiału podjęto decyzję o dodaniu substancji pomocniczej BHA, co z kolei umożliwiło uzyskanie trwałego premiksu kłopidogrelu. Ponieważ istota zasady sprawia, że wprowadzenie odpowiedniej kontroli jakości w trakcie procesu wytwarzania zasady kłopidogrelu jest niewłaściwe, wnioskodawca starał się kontrolować jakość wytwarzanej zasady poprzez zapewnienie jakości produktu pośredniego.

Proces wytwarzania został pozytywnie zweryfikowany w oparciu o trzy partie materiału. Analiza partii wykazała stałą jakość produktu. Ogólna strategia kontroli zapewniająca właściwą i odtwarzalną jakość produktu w odniesieniu do obróbki zasady kłopidogrelu w postaci lepkiej masy została uzasadniona, a CHMP uznał proponowane wymagania techniczne (specyfikację) dla zasady kłopidogrelu za dopuszczalne.

Wnioskodawca wziął udział w posiedzeniu CHMP w dniu 17 lutego 2010 r. w celu złożenia ustnego wyjaśnienia i przedstawienia swojego stanowiska w sprawie wyboru zasady kłopidogrelu jako substancji czynnej w porównaniu z solami kłopidogrelu o większej trwałości oraz w celu omówienia kwestii bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem BHA.

CHMP zwrócił uwagę, że dodanie BHA miało przede wszystkim na celu zapobieganie powstawaniu wolnych rodników poprzez zablokowanie szlaku oksydacyjnego, zaś wnioskodawca zapewnił, że zastosowano możliwie najmniejsze ilości przeciwutleniacza. Podsumowując, CHMP zgodził się, że chociaż wyboru zasady kłopidogrelu nie uznano za optymalny, zastosowanie BHA oraz proces wytwarzania nie stanowią potencjalnie poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego.

- Zagadnienia dotyczące badań klinicznych

Zastosowanie nietrwałej zasady kłopidogrelu jako substancji czynnej wymagało użycia jako stabilizatora przeciwutleniacza butylohydroksyanizolu (BHA). Zgłaszający sprzeciw członkowie CHMP twierdzili, że zgodnie z wytycznymi w sprawie substancji pomocniczych podanych w dokumentacji do wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) oraz z wytycznymi w sprawie włączenia przeciwutleniaczy i konserwantów przeciwbakteryjnych do produktów leczniczych (CPMP/CVMP/QWP/115/95) należy unikać stosowania przeciwutleniaczy, kiedy tylko jest to możliwe. Ponadto zgłaszający sprzeciw członkowie CHMP zwrócili uwagę na fakt, że w obu wytycznych stwierdzono również, iż przeciwutleniaczy nie należy stosować w celu zakamuflowania nieprawidłowo opracowanej receptury produktów.

Podczas składania ustnego wyjaśnienia przed CHMP w dniu 17 lutego 2010 r. wnioskodawca omówił kwestię bezpieczeństwa związanego z długotrwałym stosowaniem BHA, odnosząc się do dopuszczalnej dawki dobowej (ADI), miernika ilości BHA, jaka może być codziennie spożywana w ciągu całego życia bez znacznego zagrożenia dla zdrowia. Wnioskodawca wyjaśnił, że zawartość BHA w tabletkach kłopidogrelu stanowi nie więcej niż 0,75% ADI, co uznano za ilość nieistotną.

Ponadto BHA jest zatwierdzonym i powszechnie stosowanym w Unii Europejskiej dodatkiem do żywności (E 320). Z tego względu CHMP uznał wybrany przeciwutleniacz BHA, a także stężenie, w jakim jest on stosowany, za dopuszczalne z punktu widzenia bezpieczeństwa.

W badaniu dotyczącym równoważności biologicznej 13 uczestników zgłosiło w sumie 19 zdarzeń niepożądanych. Trzy spośród wspomnianych 19 zdarzeń niepożądanych nie wymagały żadnego leczenia.

14 spośród obserwowanych 19 zdarzeń niepożądanych miało związek ze stosowaniem produktu referencyjnego, a 5 – ze stosowaniem badanego produktu. W przypadku podania w ramach tego badania zdrowym ochotnikom dwusiarczanu klopidoogrelu (jak w produkcie referencyjnym) i zasady klopidoogrelu (jak w produkcie badanym) w dawce jednorazowej, obydwa leki były dobrze tolerowane i żaden z nich nie wywołał ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie obserwowano także żadnych znaczących różnic profilu bezpieczeństwa produktu referencyjnego i badanego w odniesieniu do liczby oraz typu zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca twierdził także, że w porównaniu z produktem referencyjnym, jakim jest Plavix, badany produkt spełnił kryteria równoważności biologicznej w zakresie tempa i stopnia wchłaniania klopidoogrelu.

Ogólnie rzecz biorąc, wnioskodawca zapewnił, że wytwarzany przez niego klopidoogrel w tabletkach 75 mg cechuje się odpowiednią jakością oraz stosunkiem korzyści do ryzyka i jest porównywalny z produktem referencyjnym. Wnioskodawca stwierdził także, iż biorąc pod uwagę powyższe informacje, wybór zasady klopidoogrelu oraz opracowanie premiksu klopidoogrelu było uzasadnione w odniesieniu do ich zastosowania w preparacie generycznym. Wybór zasady klopidoogrelu wymagał użycia przeciwutleniacza, co nie zostało uznane za rozwiązanie optymalne. Jednak z uwagi na fakt, że nie stwierdzono żadnych poważnych uchybień odnośnie do jakości produktu oraz że zastosowanie przeciwutleniacza nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa, CHMP zaakceptował wybór zasady klopidoogrelu.

CHMP uznał, że wnioskodawca w sposób wystarczający uzasadnił wybór zasady klopidoogrelu, a w konsekwencji zastosowanie BHA. Wykazano, że wytwórca substancji czynnej i produktu leczniczego jest w stanie wytworzyć trwały produkt, którego bezpieczeństwo i skuteczności stosowania jest zasadniczo zbliżona do produktu referencyjnego. Preparat Clopidogrel Orion, tabletki powlekane 75 mg:

- cechuje się trwałością w porównaniu z dwusiarczanem klopidoogrelu, który jest podatny na hydrolizę;
- jest biorównoważny w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego zawierającego dwusiarczan klopidoogrelu;
- zdaniem CHMP nie różni się pod względem właściwości istotnych dla bezpieczeństwa. Zawartość BHA w produkcie stanowi ilość mniejszą niż ADI, co na ogół wnioskuje się z poziomu niepowodującego zmian (No Effect Level); z tego względu nie przewiduje się żadnych oddziaływań biologicznych ani wpływu na pacjenta.

PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

Zważywszy, że:

- wnioskodawca w sposób wystarczający uzasadnił wybór zasady kłopidogrelu, a w konsekwencji zastosowanie BHA,
- uzasadniono ogólną strategię kontroli zapewniającą właściwą i odtwarzalną jakość produktu w odniesieniu do obróbki zasady kłopidogrelu w postaci lepkiej masy,
- wytwarzana przez wnioskodawcę zasada kłopidogrelu w tabletkach 75 mg cechuje się odpowiednią jakością oraz stosunkiem korzyści do ryzyka, i jest porównywalna z produktem referencyjnym,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury grupy koordynacyjnej, zamieszczoną w aneksie III do niniejszej opinii.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Obowiązująca charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są wersją ostateczną zatwierdzoną przez grupę koordynacyjną.