

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u> <u>Názov spoločnosti, adresa</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva 75 mg Filmtabletten	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Belgicko	TEVA Pharma B.V. Computerweg10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Bulharsko	TEVA Pharma B.V., Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopix 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Cyprus	TEVA Pharma BV Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Česká republika	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Czech Republic	Teclop 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopix	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Estónsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u> <u>Názov spoločnosti, adresa</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Fínsko	Teva Sweden AB Jarnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sweden	Tevaplat 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	TEVA Classics Immeuble Palatin 1 1 cours du Triangle 92836 PARIS LA DEFENSE FRANCE	Clopidogrel TEVA CLASSICS 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nemecko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Grécko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Maďarsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	ALVADAVIX 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Írsko	TEVA Generics B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Taliansko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u> <u>Názov spoločnosti, adresa</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Lotyšsko	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	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Litva	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	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	Teva Pharma BV Computerweg 10 NL- 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidophar	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Holandsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg filmomhulde tabletten	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Nórsko	Teva Sweden AB Järnväggsgatan 11, Box 1070 251 10 Helsingborg	Tevaplat 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Poľsko	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva Pharma	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Rumunsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	XOVAL 75 mg comprimatate filmate	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Slovenská republika	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Uchádzač</u> <u>Názov spoločnosti, adresa</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4º Izq. 28003 MADRID, Spain	Clopidogrel TEVAGEN 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Švédsko	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Reddy's	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Teva Pharma BV. Computerweg 10, Utrecht NL-3542DR Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU CLOPIDOGREL TEVA A SÚVISIACICH NÁZVOV

Klopidogrel je nekompetitívny inhibítor adenosíndifosfátu (ADP) na receptoroch krvných doštičiek. Hlavným cieľom klopidogrelu je adenylátcyklázový receptor P2Y₁₂ naviazaný na ADP, ktorý spôsobuje inhibíciu aktivácie krvných doštičiek, agregácie a aktivácie receptora Gp IIb/IIIa.

Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u pacientov po infarkte myokardu alebo s akútnym koronárnym syndrómom. Produkt je vo forme tabliet s okamžitým uvoľnením obsahujúcich 75 mg klopidogrelu.

Právnym podkladom na predloženie žiadosti je článok 10 ods. 1 spolu s článkom 28 ods. 3 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Referenčným liekom pre túto žiadosť o generický liek je liek Plavix (klopidogrel hydrogén sulfát) 75 mg filmom obalené tablety. Generický produkt na rozdiel od referenčného produktu, ktorý obsahuje hydrogénsulfátovú soľ, obsahuje klopidogrelóvu bázu. Keďže klopidogrelóva báza zodpovedá nestabilnej viskóznej hmote, lieková látka sa stabilizuje pomocou premixu, ktorý obsahuje antioxidant, butylovaný hydroxyanizol (BHA).

Dotknutý členský štát to nepovažoval za prijateľné, pretože sú dostupné stabilné soli a predpokladá sa, že použitie klopidogrelovej bázy vedie k zbytočnej expozícii pacientov antioxidantu. Táto záležitosť bola predložená koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánnych liekov (CMD(h)) a referenčný členský štát uskutočnil hodnotenie. Keďže na 60. deň nebola dosiahnutá zhoda, postup bol predložený výboru CHMP. Výbor CHMP vyhodnotil dokumentáciu a dostupné údaje vrátane otázok vznesených namietajúcimi zúčastnenými členskými štátmi.

- Otázky kvality

Žiadateľ sa bránil proti námietke, že sa neposudzovali všetky možné soli. Argumentovalo sa, že v tom čase sa dôkladne preskúmala literatúra o možnosti vyvinúť soľ s vhodnými farmaceutickými a farmakologickými vlastnosťami bez akýchkoľvek neskorších otázok týkajúcich sa FTO (voľnosť pôsobenia). Vzhľadom na prieskum literatúry sa posudzovali taurocholátové, hydrochloridové, hydrobromidové a hydrogénsulfátové soli a voľná báza klopidogrelu.

Na základe predložených informácií sa zistilo, že taurocholátové, hydrochloridové, hydrobromidové a hydrogénsulfátové soli klopidogrelu nie sú vhodné na vývoj produktu z rôznych dôvodov. Hoci klopidogrelóva voľná báza predstavovala problém spojený so zmenou nestabilnej, gumovitej a lepkavej látky na granulárnu, voľne tečúcu a stabilnú látku na použitie v zmesiach, žiadateľ si zvolil klopidogrelóvu voľnú bázu ako vhodnú pre vývoj produktu.

Na obídenie týchto problémov spojených s použitím klopidogrelovej bázy bolo nevyhnutné zmeniť ju na granulárnu a voľne tečúcu látku. Preto sa zvažoval vývoj premixu s použitím vhodného nosiča. Predpokladalo sa, že premix pomôže skvapalniť klopidogrelóvu bázu.

Je známe, že klopidogrel hydrolyzuje a vytvára hydrolytickú nečistotu, t. j. nečistotu kyseliny octovej, čo je hlavný degradant. Zistilo sa, že produkt vyvinutý s klopidogrelovým premixom nie je hygroskopický. Zistilo sa, že nečistota kyseliny octovej (hlavný degradant) je kontrolovaná v žiadateľovom klopidogreli tabletách 75 mg v porovnaní s liekom Plavix 75 mg (klopidogrel bisulfát tablety 75 mg).

Žiadateľ na základe predložených údajov vyhlásil, že klopidogrel tablety 75 mg sú stabilné v porovnaní s liekom Plavix 75 mg (klopidogrel bisulfát tablety 75 mg).

Výbor CHMP mal tiež výhrady, že sa nepreukázalo, že navrhnuté metódy výroby a kontroly kvality by mohli zaručiť, že sa nevyskytne závažný nedostatok v kvalite produktu. Od žiadateľa sa preto požadovalo odôvodnenie, že celková kontrolná stratégia zabezpečí vhodnú a reprodukovateľnú kvalitu produktu s ohľadom na manipuláciu s viskóznou hmotou klopido-grelovej bázy, a tiež odôvodnenie neprítomnosti špecifikácií pre klopido-grelovú bázu.

Žiadateľ vysvetlil, že na dosiahnutie lepšej manipulácie sa rozhodlo o pridaní pomocnej látky BHA, čo viedlo k stabilnému klopido-grelovému premixu. Keďže vzhľadom na charakter bázy nie je vhodné začleniť príslušné rozpracované kontroly kvality klopido-grelovej bázy, žiadateľ sa pokúsil kontrolovať kvalitu vyrobenej bázy zabezpečením kvality medzi produktu.

Výrobný proces pre tri šarže bol úspešne schválený. Výsledky analýzy šarží dokázali zhodnú kvalitu. Odôvodnila sa celková stratégia kontroly na zabezpečenie náležitej a reprodukovateľnej kvality produktu s ohľadom na manipuláciu s viskóznou hmotou klopido-grelovej bázy a výbor CHMP považuje navrhnuté špecifikácie pre klopido-grelovú bázu za prijateľné.

Dňa 17. februára 2010 sa žiadateľ zúčastnil na zasadnutí výboru CHMP, aby ústne vysvetlil a prezentoval svoje stanovisko vzhľadom na voľbu klopido-grelovej bázy ako účinnej látky v porovnaní so stabilnejšími klopido-grelovými soľami, a diskutoval tiež o bezpečnosti dlhodobého používania BHA.

Výbor CHMP poznamenal, že hlavným cieľom pridaní BHA bolo predísť pôsobeniu voľných radikálov zablokovaním oxidatívnej dráhy, a žiadateľ ubezpečil výbor, že sa použila najnižšia možná hladina. Výbor CHMP teda súhlasil s tým, že hoci sa voľba klopido-grelovej bázy nepovažovala za optimálnu, použitie BHA a výrobný proces nepredstavujú potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie.

- Klinické otázky

Použitie nestabilnej klopido-grelovej bázy ako účinnej látky si pre stabilizáciu vyžaduje použitie antioxidantu, butylovaného hydroxylanizolu (BHA). Namietajúci členovia výboru CHMP argumentovali, že podľa usmernenia pre pomocné látky v dokumentácii pre žiadosť o povolenie na uvedenie lieku na trh (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) a podľa poznámky k usmerneniu pre použitie antioxidantov a antimikrobiálnych konzervačných látok v liekoch (CPMP/CVMP/QWP/115/95) by sa malo zabrániť použitiu antioxidantov vždy, keď je to možné. Namietajúci členovia výboru CHMP tiež poukázali na to, že v oboch usmerneniach sa uvádza, že antioxidanty by sa nemali používať na zamaskovanie slabých formulovaných produktov.

Dňa 17. februára 2010 žiadateľ pred výborom CHMP v rámci ústneho vysvetlenia riešil dlhodobú bezpečnosť BHA a odvolal sa na prijateľný denný príjem (ADI), odhad množstva BHA, ktoré sa počas života môže denne prijať bez značného zdravotného rizika. Žiadateľ vysvetlil, že množstvo BHA z klopido-grelových tabliet nebolo väčšie ako 0,75 % ADI, čo je zanedbateľné.

BHA je v Európskej únii povolená a často používaná prísada do potravín (E 320). Výbor CHMP preto z hľadiska bezpečnosti považoval zvolený antioxidant BHA a koncentráciu, v ktorej je použitý, za prijateľné.

V štúdiu bioekvivalencie 13 jedincov hlásilo celkovo 19 nežiaducich udalostí. Tri z týchto devätnástich nežiaducich udalostí nevyžadovali žiadny lekársky zásah. Štrnásť z 19 pozorovaných nežiaducich udalostí sa týkalo referenčného produktu a 5 nežiaducich udalostí sa týkalo testovaného produktu. Keď sa klopido-grel bisulfát (v referenčnom produkte) a klopido-grelová báza (v testovanom produkte) podávali v tejto štúdiu zdravým dobrovoľníkom ako jedna dávka, liekové produkty boli dobre tolerované, pričom sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce udalosti a nepozoroval sa významný rozdiel v profiloch bezpečnosti testovanej a referenčnej zmesi, pokiaľ ide o počet a vzorec nežiaducich udalostí.

Žiadateľ tiež vyhlásil, že testovaný produkt v porovnaní s referenčným liekom Plavix spĺňa kritériá bioekvivalencie s ohľadom na mieru a rozsah absorpcie klopido-grelu.

Žiadateľ teda vyhlásil, že klopido­gre­l tablety 75 mg má adekvátnu kvalitu a pomer prínosu a rizika a je porovnateľný s referenčným produk­tom. Tiež sa argumentovalo, že voľba klopido­gre­lovej bázy a vývoj klopido­gre­loveho premixu sú vzhľadom na uvedené skutočnosti opodstatnené pre jej použitie v generickej zmesi. Zvolená klopido­gre­lová báza vyžaduje použitie antioxi­dan­tu, ktorý sa nepovažoval za optimálny. Výbor CHMP však prijal voľbu klopido­gre­lovej bázy vzhľadom na skutočnosť, že vo vzťahu ku kvalite produktu sa nezistili žiadne závažné výhrady a že použitie antioxi­dan­tu nepredstavuje výhradu týkajúcu sa bezpečnosti.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že žiadateľova voľba klopido­gre­lovej bázy a následné použitie BHA bolo dostatočne vysvetlené. Preukázalo sa, že výrobca liekového produktu je schopný vyrobiť stabilný produkt, ktorý je v účinnosti a bezpečnosti v podstate podobný ako referenčný produkt. Clopidogrel Teva 75 mg filmom obalené tablety:

- sú stabilné v porovnaní s klopido­gre­l bisulfátom, ktorý je citlivý na hydrolytický rozklad,
- sú bioekvivalentné s referenčným liekom klopido­gre­l bisulfát,
- podľa výboru CHMP sa neodlišujú, pokiaľ ide o príslušné vlastnosti spojené s bezpečnosťou; BHA je prítomný v množstvách menších ako ADI, ktorý je zvyčajne odvodený z neúčinnnej hladiny látky; preto sa neočakáva biologický účinok na pacientov.

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Kedže

- žiadateľova voľba klopidoгреlovej bázy a následné použitie BHA bolo dostatočne vysvetlené,
- celková stratégia kontroly na zabezpečenie náležitej a reprodukovateľnej kvality produktu bola odôvodnená s ohľadom na manipuláciu s viskóznou hmotou klopidoгреlovej bázy,
- žiadateľova klopidoгреlová báza, tablety 75 mg, má adekvátnu kvalitu a pomer prínosu a rizika a je porovnateľná s referenčným produktom,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III k tomuto stanovisku.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácie pre používateľov sú konečné verzie získané činnosťou koordinačnej skupiny.