

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE ZDRAVILA, VLAGATELJEV V DRŽAVAH ČLANICAH

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Vlagatelj</u> <u>Ime podjetja, naslov</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Češka republika	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Finska	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Latvija	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Litva	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Slovaška republika	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE
KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA CLOPIDOGREL ORION

Klopidogrel je nekompetitivni zaviralec adenozin difosfata (ADP) na trombocitnih receptorjih. Glavna tarča klopidogrela je receptor ADP P2Y₁₂ adenilatne ciklaze ter zavira aktivacijo in agregacijo trombocitov ter aktivacijo receptorjev Gp IIb/IIIa.

Klopidogrel je indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih z miokardnim infarktom ali akutnim koronarnim sindromom. Zdravilo je izdelano v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo 75 mg klopidogrela.

Pravna podlaga, na podlagi katere je bila predložena vloga, je člen 10(1) v povezavi s členom 28(3) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Referenčno zdravilo za to generično vlogo je Plavix (klopidogrel hidrogensulfat) v obliki 75-miligramskih filmsko obloženih tablet. V nasprotju z referenčnim zdravilom, ki vsebuje hidrogensulfatno sol, vsebuje generično zdravilo klopidogrelovo bazo. Ker je klopidogrelova baza nestabilna, viskozna masa, se snov zdravila stabilizira s premiksom, ki vsebuje antioksidant butilhidroksi anizol (BHA).

Zadevne države članice so temu nasprotovale, saj se jim to ni zdelo sprejemljivo, ker so na voljo stabilne soli, ter so menile, da je posledica uporabe klopidogrelove baze nepotrebna izpostavljenost bolnikov antioksidantu. Zadeva je bila napotena za proučitev skupini za usklajevanje postopka z medsebojnim priznavanjem in decentraliziranega postopka za zdravila za uporabo v humani medicini, CMD(h), referenčne države članice pa so izvedle oceno. Ker 60. dan ni bilo doseženo soglasje, je bila zadeva predložena Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP). Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je proučil dokumentacijo in razpoložljive podatke, vključno z vprašanji, ki so jih izpostavile nasprotujoče zadevne države članice.

- Vprašanja glede kakovosti

Predlagatelj je ugovarjal, da niso bile proučene vse možne soli. Trdil je, da je bila možnost razvoja soli z ustreznimi farmacevtskimi in farmakološkimi lastnostmi ter brez kasnejših vprašanj svobode upravljanja natančno raziskana na podlagi literature. Ob upoštevanju pregleda literature so bile proučene tavroholatna, hidrokloridna, hidrobromidna in hidrogensulfatna sol ter prosta klopidogrelova baza.

Na podlagi predloženih informacij je bilo ugotovljeno, da so tavroholatna, hidrokloridna, hidrobromidna in hidrogensulfatna soli klopidogrela iz različnih razlogov neprimerne za razvoj zdravila. Čeprav je prosta klopidogrelova baza predstavljala izziv zaradi spremembe nestabilnega, gumijastega in lepljivega materiala v zrnast, prosto tekoč in stabilen material za uporabo v formulacijah, je predlagatelj prosto klopidogrelovo bazo izbral za primerne kandidata za razvoj zdravila.

Da bi premagali izzive uporabe klopidogrelove baze, je bilo bistvenega pomena bazo spremeniti v zrnast in sipek material. Zato se je proučilo razvoj premiksa ob uporabi primernega vehikla. Menilo se je, da bo premiks pripomogel k sipkosti klopidogrelove baze.

Znano je, da klopidogrel hidrolizira in oblikuje hidrolitično nečistoto, tj. nečistoto oetne kisline, ki je glavni razgradni produkt. Ugotovljeno je bilo, da je zdravilo, razvito s premiksom klopidogrela, nehigroskopsko. Ugotovljeno je bilo tudi, da je nečistota oetne kisline (glavni razgradni produkt), nadzorovana v predlagateljevih 75-miligramskih tabletah klopidogrela v primerjavi z zdravilom Plavix 75 mg (75-miligramska tableta klopidogrel bisulfata).

Na podlagi predloženih podatkov je predlagatelj zatrjeval, da so 75-miligramske tablete klopidogrela stabilne v primerjavi z zdravilom Plavix 75 mg (75-miligramske tablete klopidogrel bisulfata).

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je izrazil tudi zaskrbljenost, da ni bilo dokazano, da bi predlagani načini proizvodnje in nadzora kakovosti lahko zagotovili, da ne pride do velike pomanjkljivosti v kakovosti zdravila. Zato je bila od predlagatelja zahtevana utemeljitev, da splošna strategija nadzora zagotavlja ustrezno in ponovljivo kakovost zdravila v zvezi z ravnanjem z viskozno snovjo klopidogetrelove baze, in tudi utemeljitev glede odsotnosti specifikacij za klopidogetrelovo bazo.

Predlagatelj je pojasnil, da je bilo, da bi omogočili boljše ravnanje, odločeno, da se doda pomožno snov BHA, kar je dalo stabilen klopidogetrelov premiks. Ker zaradi narave baze ni primerno vključiti ustreznih pregledov kakovosti med proizvodnjo za klopidogetrelovo bazo, je predlagatelj poskušal nadzorovati kakovost proizvedene baze z zagotavljanjem kakovosti vmesnih produktov.

Proizvodni postopek je bil uspešno potrjen s tremi serijami. Rezultati analize serij so pokazali dosledno kakovost. Splošna strategija nadzora zagotavlja ustrezno in ponovljivo kakovost zdravila v zvezi z ravnanjem z viskozno snovjo klopidogetrelove baze, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pa meni tudi, da so predložene specifikacije za klopidogetrelovo bazo sprejemljive.

Predlagatelj se je udeležil sestanka Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini dne 17. februarja 2010, da bi ustno pojasnil svoja stališča glede izbire klopidogetrelove baze kot zdravilne učinkovine v primerjavi s stabilnejšimi klopidogetrelovimi solmi in tudi razpravljaj o varnosti dolgoročne uporabe BHA.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je izpostavil, da je bil prvotni namen dodajanja BHA preprečevanje nastajanja prostih radikalov z zaviranjem oksidativne poti in da je predlagatelj zagotovil, da je bila uporabljena najnižja možna raven. Na koncu se je Odbor strinjal, da uporaba BHA in proizvodni postopek ne predstavljata možnega resnega tveganja za javno zdravje, čeprav izbira klopidogetrelove baze ni bila optimalna.

- Klinična vprašanja

Zaradi uporabe nestabilne klopidogetrelove baze kot zdravilne učinkovine je bila za stabilizacijo potrebna uporaba antioksidanta butilhidroksi anizola (BHA). Nasprotujoči člani Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini so trdili, da se je treba v skladu s Smernicami o pomožnih snoveh v dokumentaciji za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) in Navodilom za smernico o vključitvi antioksidantov in protimikrobnih konzervansov v zdravila (CPMP/CVMP/QWP/115/95) uporabi antioksidantov izogniti, kadar je to mogoče. Poleg tega so nasprotujoči člani Odbora poudarili, da je v obeh smernicah navedeno tudi, da se antioksidanti ne smejo uporabljati za prikrivanje slabo formuliranih zdravil.

Predlagatelj je na ustni obrazložitvi pred Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini dne 17. februarja 2010 izpostavil dolgoročno varnost BHA s sklicevanjem na sprejemljiv dnevni vnos, tj. oceno količine BHA, ki se lahko zaužije dnevno v življenjski dobi brez znatnega tveganja za zdravje. Pojasnil je tudi, da količina BHA iz tablet klopidogetrela ne znaša več kot 0,75 % sprejemljivega dnevnega vnosa, kar naj bi bilo zanemarljivo.

Poleg tega je BHA v Evropski uniji odobren in splošno uporabljan aditiv za živila (E 320). Zato je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini izbrani antioksidant in koncentracijo, v kateri se je uporabljal, štel za sprejemljiva z vidika varnosti.

V študiji biološke enakovrednosti se je poročalo o skupaj 19 neželenih učinkih pri 13 osebkih. Pri treh izmed devetnajstih neželenih učinkov ni bil potreben zdravniški poseg. Izmed 19 opaženih neželenih učinkov jih je 14 nastalo zaradi referenčnega zdravila in 5 zaradi zdravila v preskušanju. Ko sta bila zdravim prostovoljcem v tej študiji dana klopidogetrel bisulfat (v referenčnem zdravilu) in klopidogetrelova baza (v zdravilu v preskušanju) v enkratnem odmerku, so ti zdravili dobro prenašali brez resnih neželenih učinkov pri obeh, opažena pa ni bila nobena pomembna razlika v varnostnem profilu testne in referenčne formulacije glede števila in vzorca neželenih učinkov.

Predlagatelj je trdil tudi, da zdravilo v preskušanju v primerjavi z referenčnim zdravilom Plavix izpolnjuje merila biološke enakovrednosti v zvezi s stopnjo in obsegom absorpcije klopidogeta.

Na splošno predlagatelj trdi, da so njegove 75-miligramske tablete klopidogeta ustrezne kakovosti, imajo ustrezno razmerje med koristmi in tveganji ter so primerljive z referenčnim zdravilom. Trdi tudi, da sta bila glede na zgoraj navedeno izbira klopidogetove baze in razvoj klopidogetovega premiksa utemeljena za uporabo v generični formulaciji. Izbrana klopidogetova baza je zahtevala uporabo antioksidanta, za katerega se meni, da ni optimalen. Vendar pa je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini glede na dejstvo, da niso bili najdeni pomembni pomisleki v zvezi s kakovostjo zdravila in da uporaba antioksidanta ne predstavlja težav z varnostjo, sprejel izbiro klopidogetove baze.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini se je strinjal, sta bili predlagateljeva izbira klopidogetove baze in posledična uporaba BHA zadovoljivo obrazloženi. Pokazalo se je, da je proizvajalec snovi zdravila in proizvoda zmožen izdelati stabilno zdravilo, ki je glede učinkovitosti in varnosti v osnovi podobno referenčnemu zdravilu. Clopidogrel Orion 75 mg filmsko obložene tablete:

- so stabilne v primerjavi s klopidoget bisulfatom, ki je občutljiv na hidolizno razgradnjo;
- so biološko enakovredne referenčnemu zdravilu klopidoget bisulfat;
- se po mnenju Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini ne razlikujejo glede pomembnih varnostnih značilnosti. BHA je vsebovana v količinah, ki so manjše od sprejemljivega dnevnega vnosa, ki je običajno izpeljan iz ravni brez učinka snovi; zato se ne pričakuje biološko delovanje ali učinek na bolnike.

PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Ob upoštevanju naslednjega:

- predlagateljeva izbira klopidoгреlove baze in posledična uporaba BHA sta bili zadovoljivo obrazloženi;
- splošna strategija nadzora za zagotovitev ustrezne in ponovljive kakovosti zdravila je bila utemeljena glede ravnanja z viskozno snovjo klopidoгреlove baze;
- predlagateljeve 75-miligramske tablete s klopidoгреlovo bazo so ustrezne kakovosti, imajo ustrezno razmerje med koristmi in tveganji ter so primerljive z referenčnim zdravilom;

je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega ostajajo povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo v obliki zadnjih različic, dogovorjenih v postopku skupine za usklajevanje, kot je navedeno v Dodatku III tega mnenja.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so dokončne različice, dosežene v postopku koordinacijske skupine.