

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R),
INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Tjekkiske Republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Czech Republic	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland	Teva Sweden AB Järnvägsgratan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sweden	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge	Teva Sweden AB Järnvägsgratan 11, Box 1070 251 10 Helsingborg	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Slovakiske Republik	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CLOPIDOGREL ORION

Clopidogrel er en non-kompetitiv hæmmer af adenosindiphosphat (ADP) på blodpladereceptorer. Den adenylatcyklasebundne ADP-receptor P2Y₁₂ er det vigtigste mål for clopidogrel og fører til en hæmning af blodpladeaktivering, aggregeringen og Gp IIb/IIIa-receptoraktivering.

Clopidogrel er indiceret til patienter med myokardieinfarkt eller akut koronarsyndrom til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser. Lægemidlet findes som tabletter med umiddelbar frigivelse indeholdende 75 mg clopidogrel.

Retsgrundlaget for indgivelse af ansøgningen er artikel 10, stk. 1, samt artikel 28, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Referencelægemidlet for dette generiske lægemiddel er Plavix (clopidogrelhydrogensulfat) 75 mg filmovertukne tabletter. I modsætning til referencelægemidlet, som indeholder hydrogensulfatsalt, indeholder det generiske lægemiddel en clopidogrelbase. Da clopidogrelbasen er en ustabil, viskøs masse, stabiliseres lægemiddelstoffet ved hjælp af et premix, der indeholder antioxidanten butyleret hydroxyanisol (BHA).

Dette blev ikke anset for at være acceptabelt af den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse, da der findes stabile salte, og brugen af clopidogrelbasen blev anset for at resultere i en unødvendig eksponering af patienterne for en antioxidant. Sagen blev henvist til den humanmedicinske koordineringsgruppe CMD(h), og en vurdering blev gennemført af referencemedlemsstaten. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev sagen henvist til CHMP. CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder spørgsmålene rejst af den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse.

- Kvalitetsspørgsmål

Ansøgeren forsvarede indsigelsen om, at ikke alle brugbare salte var blevet overvejet. Det blev fremført, at muligheden for at udvikle et salt med passende farmaceutiske og farmakologiske egenskaber og fri for alle FTO-spørgsmål (freedom to operate) senere blev grundigt undersøgt i litteraturen på det aktuelle tidspunkt. På baggrund af litteraturundersøgelsen blev taurocholat, hydrochlorid-, hydrobromid- og hydrogensulfatsalte og den frie clopidogrelbase overvejet.

På baggrund af de fremlagte undersøgelser blev taurocholat, hydrochlorid-, hydrobromid- og hydrogensulfatsalte af clopidogrel af forskellige årsager anset for at være uegnede til lægemiddeludvikling. Selv om den frie clopidogrelbase indebar udfordringer med at omdanne et ustabil, gummiagtigt og klæbende materiale til et fritflydende, kornet og stabilt materiale til brug i formuleringer, valgte ansøgeren den frie clopidogrelbase som en egnet kandidat til lægemiddeludvikling.

For at omgå udfordringerne i forbindelse med anvendelse af clopidogrelbasen var det vigtigt at omdanne den til et fritflydende, kornet materiale. Derfor overvejede man at udvikle et premix ved hjælp af et passende medium. Premix-fremgangsmåden blev anset for at bidrage til clopidogrelbasens flowegenskab.

Clopidogrel er kendt for at hydrolysere og danne en hydrolytisk urenhed, dvs. en eddikesyreurenhed, som er en vigtig nedbryder. Det lægemiddel, der blev udviklet med clopidogrelpremix, blev anset for at være ikke-hygroskopisk. Eddikesyreurenheden (en vigtig nedbryder) blev anset for at være kontrolleret i ansøgerens clopidogreltabletter 75 mg sammenlignet med Plavix 75 mg (clopidogrelbisulfattablet 75 mg).

På grundlag af de fremlagte data hævdede ansøgeren, at clopidogreltabletter 75 mg er stabile sammenlignet med Plavix 75 mg (clopidogrelbisulfattablet 75 mg).

CHMP var derudover også betænkeligt ved, at det ikke var blevet dokumenteret, at de foreslåede produktions- og kvalitetskontrolmetoder kunne sikre, at der ikke ville opstå en større kvalitetsmangel ved

lægemidlet. Derfor blev ansøgeren anmodet om dokumentation for, at den overordnede kontrolstrategi sikrede en passende og reproducerbar kvalitet af lægemidlet med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse, og der blev ligeledes anmodet om en begrundelse for, at der ikke fandtes specifikationer for clopidogrelbasen.

Ansøgeren forklarede, at det for at gøre det nemmere at håndtere clopidogrelbasen blev besluttet at tilsætte hjælpestoffet BHA, som resulterede i et stabilt clopidogrelpremix. Da basens art gjorde den uegnet til at indarbejde passende kvalitetskontroller af clopidogrelbasen under processen, har ansøgeren forsøgt at kontrollere kvaliteten af den producerede base ved at sikre kvaliteten af mellemproduktet.

Fremstillingsprocessen er blevet valideret med et godt resultat med tre batcher. Batchanalyseresultaterne har vist en konsistent kvalitet. Den overordnede kontrolstrategi for at sikre en passende og reproducerbar lægemiddelkvalitet er blevet dokumenteret med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse, og CHMP anser de foreslåede specifikationer for clopidogrelbasen for at være acceptable.

Ansøgeren fremsatte en mundtlig redegørelse på CHMP's møde den 17. februar 2010, hvor udvalget fremlagde sin holdning til valget af clopidogrelbasen som det aktive stof sammenlignet med de mere stabile clopidogrelsalte og drøftede sikkerheden ved en langvarig brug af BHA.

CHMP bemærkede, at det primære formål med tilsætningen af BHA var at forhindre udviklingen af frie radikaler ved at blokere oxideringen, og ansøgeren forsikrede om, at den lavest mulige mængde var blevet anvendt. CHMP konkluderede, at anvendelsen af BHA og produktionsprocessen ikke indebar nogen potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, selv om valget af clopidogrelbasen ikke blev anset for at være optimal.

- Kliniske spørgsmål

Anvendelsen af den ustabile clopidogrelbase som aktivt stof nødvendiggjorde anvendelsen af antioxidanten butyleret hydroxylanisol (BHA) til stabilisering. Det blev fremført af de medlemmer af CHMP, der gjorde indsigelse, at brugen af antioxidanter i henhold til vejledningen vedrørende konstituenser i sagsmappen for ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) og "Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products" (vejledning om tilsætning af antioxidanter og antimikrobielle konserveringsmidler til lægemidler) (CPMP/CVMP/QWP/115/95) så vidt muligt bør undgås. De medlemmer af CHMP, der gjorde indsigelse, påpegede desuden, at det også fremgik af begge vejledninger, at antioxidanter ikke bør anvendes til at sløre dårligt formulerede lægemidler.

Ansøgeren behandlede den langsigtede sikkerhed ved BHA i en mundtlig redegørelse for CHMP den 17. februar 2010 ved at henvise til den acceptable daglige indtagelse (ADI), et skøn over den mængde BHA, der kan indtages dagligt gennem et helt liv uden mærkbar sundhedsrisiko. Ansøgeren forklarede, at mængden af BHA fra clopidogreltabletter kun var 0,75 % af ADI, hvilket blev anset for at være ubetydeligt.

BHA er desuden godkendt og bredt anvendt som et tilsætningsstof (E 320) i EU. Derfor anså CHMP den valgte antioxidant BHA og den koncentration, i hvilken den anvendes, for at være acceptabel ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt.

I bioækvivalensundersøgelsen indberettede 13 forsøgspersoner i alt 19 bivirkninger. Tre ud af de 19 bivirkninger krævede ikke nogen medicinske indgreb. Af de 19 observerede bivirkninger vedrørte 14 referencelægemidlet og 5 testlægemidlet. Når clopidogrelbisulfat (som i referencelægemidlet) og clopidogrelbasen (som i testlægemidlet) blev givet som en enkelt dosis til raske frivillige i denne undersøgelse, var lægemiddelstofferne godt tolereret, ingen af dem gav anledning til alvorlige bivirkninger, og der blev ikke observeret nogen relevant forskel i sikkerhedsprofilerne for testformuleringen og referenceformuleringen med hensyn til antallet af bivirkninger og bivirkningsmønstrene.

Ansøgeren hævdede også, at testlægemidlet, når det blev sammenlignet med referencelægemidlet Plavix, opfyldte bioækvivalenskriterierne med hensyn til absorptionshastighed og -omfang for clopidogrel.

Generelt hævder ansøgeren, at dennes clopidogreltabletter 75 mg er af tilstrækkelig kvalitet og har et tilstrækkeligt benefit/risk-forhold og er sammenlignelige med referencelægemidlet. Det hævdes ligeledes på baggrund af ovenstående, at valget af clopidogrelbasen og udviklingen af clopidogrelpremix er blevet begrundet til brug i den generiske formulering. Den valgte clopidogrelbase nødvendiggjorde brugen af en antioxidant, hvilket ikke blev anset for at være optimalt. Da kvaliteten af lægemidlet imidlertid ikke gav anledning til nogen større betænkeligheder, og brugen af antioxidant ikke gav anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder, accepterede CHMP valget af clopidogrelbasen.

CHMP var enig i, at ansøgerens valg af clopidogrelbasen og dermed brugen af BHA var blevet tilstrækkeligt forklaret. Lægemiddelstoffet og lægemiddelproducenten har vist, at de er i stand til at frembringe et stabilt lægemiddel, der i virkning og sikkerhed i det væsentlige svarer til referencelægemidlet. Clopidogrel Orion 75 mg filmovertrukne tabletter:

- er stabile sammenlignet med clopidogrelbisulfat, som er følsomt over for hydrolytisk nedbrydning
- er bioækvivalente med referencelægemidlet clopidogrelbisulfat
- er efter CHMP's mening ikke anderledes med hensyn til sikkerhedsrelevante egenskaber. BHA findes i mængder under ADI, som generelt udledes af nuleffektniveauet for stoffet. Derfor forventes ingen biologisk aktion eller virkning hos patienterne.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

- Ansøgerens valg af clopidogrelbasen og dermed brugen af BHA er blevet tilstrækkeligt forklaret.
- Den overordnede kontrolstrategi for at sikre en passende og reproducerbar lægemiddelkvalitet er blevet dokumenteret med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse.
- Ansøgerens clopidogrelbasetabletter 75 mg er af tilstrækkelig kvalitet og har et tilstrækkeligt benefit/risk-forhold og er sammenlignelige med referencelægemidlet -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelse. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III til denne udtalelse.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Det gældende Produktresumé, etikettering og indlægsseddel, er de endelige versioner, som opnået ved Koordinationsgruppeprocedure.