

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N), ART(EN)
DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S), DES(DER) ANTRAGSSTELLER(S),
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Antragsteller Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Anschrift</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Darreichungsform</u>
Tschechische Republik	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakische Republik	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DAS BEFÜRWORDENDE GUTACHTEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON CLOPIDOGREL ORION UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN

Clopidogrel ist ein nicht-kompetitiver Inhibitor von Adenosindiphosphat (ADP) an den Thrombozytenrezeptoren. Der Adenylatcyclase-gekoppelte ADP-Rezeptor P2Y₁₂ ist der Hauptangriffspunkt von Clopidogrel und führt zur Hemmung der Thrombozytenaktivierung, -aggregation und der Gp-IIb/IIIa-Rezeptoraktivierung.

Clopidogrel ist für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen bei Patienten mit Myokardinfarkt oder akutem Koronarsyndrom angezeigt. Das Arzneimittel ist als Tabletten mit sofortiger Freisetzung mit 75 mg Clopidogrel formuliert.

Die rechtliche Grundlage für den Antrag ist Art. 10 Absatz 1 in Kombination mit Art. 28 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung.

Das Referenzarzneimittel für diesen Generikum-Antrag ist Plavix (Clopidogrel-Hydrogensulfat) 75 mg Filmtabletten. Im Gegensatz zum Referenzarzneimittel, welches das Hydrogensulfatsalz enthält, ist im Generikum eine Clopidogrel-Base enthalten. Da die Clopidogrel-Base eine instabile, visköse Masse ist, wird der Arzneistoff mittels einer Vormischung, die das Antioxidans Butylhydroxyanisol (BHA) enthält, stabilisiert.

Dies war für den Widerspruch einlegenden betroffenen Mitgliedstaat nicht akzeptabel, da stabile Salze zur Verfügung stehen und die Verwendung der Clopidogrel-Base seiner Ansicht nach zu einer unnötigen Exposition der Patienten gegenüber einem Antioxidans führt. Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) wurde mit der Frage befasst, und der Referenzmitgliedstaat führte eine Bewertung durch. Da bis zum 60. Tag des Verfahrens keine Einigung erzielt wurde, wurde der CHMP damit befasst. Der CHMP bewertete das Dossier und die verfügbaren Daten, einschließlich der vom Widerspruch einlegenden Mitgliedstaat vorgebrachten Fragen.

- Qualitätsfragen

Der Antragsteller rechtfertigte den Einwand, dass nicht alle möglichen Salze in Betracht gezogen wurden. Es wurde vorgebracht, dass zu der Zeit die Möglichkeit der Entwicklung eines Salzes mit geeigneten pharmazeutischen und pharmakologischen Eigenschaften und frei von späteren Einschränkungen der Ausübungsfreiheit (FTO) aufgrund von Schutzrechten Dritter durch eine gründliche Literaturrecherche überprüft wurde. Unter Berücksichtigung der Literaturübersicht wurden die Taurocholat-, Hydrochlorid-, Hydrobromid- und Hydrogensulfatsalze sowie die freie Clopidogrel-Base in Erwägung gezogen.

Auf der Grundlage der vorgelegten Informationen erwiesen sich die Taurocholat-, Hydrochlorid-, Hydrobromid- und Hydrogensulfatsalze von Clopidogrel aus verschiedenen Gründen als ungeeignet für die Produktentwicklung. Obwohl die freie Base von Clopidogrel die Probleme der Umwandlung einer instabilen, gummiartigen und klebrigen Beschaffenheit in ein körniges, rieselfähiges und stabiles Material zur Verwendung in Formulierungen aufwarf, wählte der Antragsteller die freie Clopidogrel-Base als geeigneten Kandidaten für die Produktentwicklung.

Um die Herausforderungen der Verwendung der Clopidogrel-Base zu bewältigen, musste sie in ein körniges und rieselfähiges Material umgewandelt werden. Deshalb wurde die Entwicklung einer Vormischung mit einem geeigneten Trägerstoff geprüft. Das Konzept der Vormischung sollte die Fließeigenschaften der Clopidogrel-Base positiv beeinflussen.

Es ist bekannt, dass Clopidogrel hydrolysiert und eine hydrolytische Verunreinigung bildet, d. h. eine Essigsäure-Verunreinigung, die ein wichtiger abbauender Stoff ist. Das mit der Clopidogrel-Vormischung entwickelte Produkt erwies sich als nicht hygroskopisch. Es zeigte sich, dass die Essigsäure-Verunreinigung

(ein wichtiger abbauender Stoff) in den Clopidogrel Tabletten 75 mg des Antragstellers verglichen mit Plavix 75 mg (Clopidogrel-Bisulfat Tablette 75 mg) kontrolliert wurde.

Auf der Grundlage der vorgelegten Daten machte der Antragsteller geltend, dass die Clopidogrel Tabletten 75 mg verglichen mit Plavix 75 mg (Clopidogrel-Bisulfat Tabletten 75 mg) stabil sind.

Der CHMP war außerdem wegen des fehlenden Nachweises besorgt, dass die vorgeschlagenen Produktions- und Qualitätskontrollmethoden garantieren können, dass keine wesentliche Beeinträchtigung der Qualität des Arzneimittels eintritt. Deshalb wurde der Antragsteller aufgefordert, zu rechtfertigen, dass die gesamte Kontrollstrategie eine geeignete und reproduzierbare Qualität des Arzneimittels in Bezug auf die Handhabung der viskösen Masse der Clopidogrel-Base sicherstellt. Außerdem sollte der Antragsteller das Fehlen von Spezifikationen für die Clopidogrel-Base rechtfertigen.

Der Antragsteller erklärte, dass mit dem Ziel einer besseren Handhabung beschlossen wurde, den Hilfsstoff BHA hinzuzufügen, was zu einer stabilen Clopidogrel-Vormischung führte. Da die Base aufgrund ihrer Beschaffenheit ungeeignet war, um angemessene In-Prozess-Qualitätskontrollen der Clopidogrel-Base durchzuführen, versuchte der Antragsteller, die Qualität der produzierten Base zu steuern, indem er die Qualität des Zwischenproduktes sicherstellte.

Der Herstellungsprozess wurde mit drei Chargen erfolgreich validiert. Die Ergebnisse der Chargenanalysen wiesen eine gleichbleibende Qualität nach. Die gesamte Kontrollstrategie zur Sicherstellung einer geeigneten und reproduzierbaren Qualität des Arzneimittels wurde in Bezug auf die Handhabung der viskösen Masse der Clopidogrel-Base gerechtfertigt, und die vorgeschlagenen Spezifikationen für die Clopidogrel-Base sind nach Ansicht des CHMP akzeptabel.

Am 17. Februar 2010 kam der Antragsteller zu einer Anhörung zur CHMP-Sitzung, um seinen Standpunkt hinsichtlich der Auswahl der Clopidogrel-Base als Wirkstoff anstatt der stabileren Clopidogrel-Salze darzulegen und die Sicherheit der Langzeitanwendung von BHA zu erörtern.

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass der Hauptzweck der Zugabe von BHA darin besteht, die Auslösung von freien Radikalen durch Blockade des oxidativen Weges zu verhindern, und der Antragsteller versicherte, dass die niedrigstmögliche Konzentration verwendet wurde. Abschließend war der CHMP sich einig, dass die Wahl der Clopidogrel-Base zwar nicht als optimal betrachtet wurde, die Verwendung von BHA und der Produktionsprozess jedoch keine potenziell schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen.

- Klinische Fragen

Die Verwendung der instabilen Clopidogrel-Base als Wirkstoff erforderte den Einsatz des Antioxidans Butylhydroxyanisol (BHA) zur Stabilisierung. Die Einspruch erhebenden Mitglieder des CHMP brachten vor, dass gemäß den Leitlinien zu Hilfsstoffen im Dossier für den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels (Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product, EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) und der „Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products“ (CPMP/CVMP/QWP/115/95) die Verwendung von Antioxidanzien möglichst vermieden werden sollte. Darüber hinaus wiesen die Einspruch erhebenden CHMP-Mitglieder darauf hin, in beiden Leitfäden würde auch ausgeführt, dass Antioxidanzien nicht verwendet werden sollten, um eine schlechte Formulierung von Arzneimitteln zu verschleiern.

Der Antragsteller ging bei der Anhörung vor dem CHMP am 17. Februar 2010 auf die Langzeitsicherheit von BHA ein, indem er auf die annehmbare tägliche Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake, ADI) verwies, eine Schätzung der Menge an BHA, die ein Leben lang täglich aufgenommen werden kann, ohne dass ein nennenswertes Gesundheitsrisiko zu erwarten ist. Der Antragsteller erläuterte, dass die Menge an BHA aus Clopidogrel-Tabletten höchstens 0,75 % des ADI-Wertes beträgt, was seiner Ansicht nach vernachlässigbar ist.

Darüber hinaus ist BHA ein in der Europäischen Union zugelassener und vielfach verwendeter Lebensmittelzusatzstoff (E 320). Deshalb hielt der CHMP das gewählte Antioxidans BHA und die Konzentration, in der es verwendet wird, in Bezug auf die Sicherheit für akzeptabel.

In der Bioäquivalenzstudie wurden von 13 Studienteilnehmern insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse angegeben. Drei der neunzehn unerwünschten Ereignisse erforderten keine medizinischen Maßnahmen. Von den 19 beobachteten unerwünschten Ereignissen betrafen 14 das Referenzarzneimittel und 5 das Prüf-arzneimittel. Wenn Clopidogrel-Bisulfat (wie im Referenzarzneimittel) und Clopidogrel-Base (wie im Prüf-arzneimittel) in dieser Studie als Einzeldosis an gesunde Probanden verabreicht wurde, waren die Arzneimittel ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei beiden gut verträglich, und es wurde kein relevanter Unterschied zwischen den Sicherheitsprofilen der Prüf- und der Referenzformulierung in Bezug auf die Anzahl und das Muster der unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Der Antragsteller machte außerdem geltend, dass das Prüf-arzneimittel verglichen mit dem Referenzarzneimittel Plavix die Bioäquivalenzkriterien in Bezug auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Clopidogrel erfüllte.

Insgesamt macht der Antragsteller geltend, dass seine Clopidogrel Tabletten 75 mg eine ausreichende Qualität und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis haben und mit dem Referenzarzneimittel vergleichbar sind. Außerdem wird argumentiert, dass in Anbetracht der obigen Ausführungen die Auswahl der Clopidogrel-Base und die Entwicklung der Clopidogrel-Vormischung zur Verwendung für die Formulierung des Generikums gerechtfertigt wurden. Die gewählte Clopidogrel-Base erforderte die Verwendung eines Antioxidans, was als nicht optimal betrachtet wurde. Da jedoch keine wesentlichen Bedenken in Bezug auf die Qualität des Arzneimittels bestanden und die Verwendung des Antioxidans keine Sicherheitsbedenken aufwarf, akzeptierte der CHMP die Auswahl der Clopidogrel-Base.

Der CHMP war sich einig, dass die Wahl der Clopidogrel-Base und die damit verbundene Verwendung von BHA vom Antragsteller hinreichend erläutert worden war. Es wurde gezeigt, dass der Arzneimittelhersteller in der Lage ist, mit dem Wirkstoff ein stabiles Arzneimittel herzustellen, das in seiner Wirksamkeit und Sicherheit im Wesentlichen dem Referenzarzneimittel gleicht. Die Clopidogrel Orion 75 mg Filmtabletten:

- sind stabil im Vergleich zu Clopidogrel-Bisulfat, welches empfindlich gegenüber hydrolytischem Abbau ist.
- sind bioäquivalent mit dem Referenzarzneimittel Clopidogrel-Bisulfat.
- unterscheiden sich nach Ansicht des CHMP in Bezug auf die sicherheitsrelevanten Eigenschaften nicht vom Referenzarzneimittel. BHA ist in Mengen unterhalb des ADI-Wertes, der im Allgemeinen aus der höchsten Konzentration ohne Wirkung (NOEL-Wert) des Stoffes abgeleitet wird, vorhanden; deshalb ist keine biologische Wirkung auf die Patienten zu erwarten.

BEGRÜNDUNG FÜR DAS BEFÜRWORTENDE GUTACHTEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Die Wahl der Clopidogrel-Base und die damit verbundene Verwendung von BHA wurden hinreichend erläutert.
- Die gesamte Kontrollstrategie zur Sicherstellung einer geeigneten und reproduzierbaren Qualität des Arzneimittels wurde in Bezug auf die Handhabung der viskösen Masse der Clopidogrel-Base gerechtfertigt.
- Die Clopidogrel-Base Tabletten 75 mg des Antragstellers haben eine ausreichende Qualität und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und sind mit dem Referenzarzneimittel vergleichbar.

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in der im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarten endgültigen Version bleiben, die in Anhang III dieses Gutachtens enthalten ist.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage entsprechen der endgültigen Fassung, die während des Verfahrens der Koordinationsgruppe erzielt wurde.