

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N), VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Aanvrager Naam bedrijf, adres</u>	<u>(Fantasiennaam) Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tsjechische Republiek	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Republike Slovakije	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR POSITIEF ADVIES OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CLOPIDOGREL ORION EN AANVERWANTE NAMEN

Clopidogrel is een niet-competitieve remmer van de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de bloedplaatjesreceptoren. De aan adenylaatscyclase gekoppelde ADP-receptor P2Y₁₂ is het belangrijkste aangrijpingspunt van clopidogrel en leidt tot remming van de plaatjesactivering, de plaatjesaggregatie en de activering van de Gp IIb/IIIa-receptor.

Clopidogrel is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt of aan een acuut coronair syndroom lijden. Het geneesmiddel is geformuleerd als tabletten met onmiddellijke afgifte, die 75 mg clopidogrel bevatten.

De wettelijke basis op grond waarvan de aanvraag werd ingediend, is artikel 10, lid 1, in combinatie met artikel 28, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Het referentiegeneesmiddel voor deze generieke aanvraag is Plavix (clopidogrelwaterstofsulfaat) 75 mg filmomhulde tabletten. In tegenstelling tot het referentiegeneesmiddel, dat het waterstofsulfaat-zout bevat, bevat het generieke geneesmiddel een clopidogrelbase. Omdat de clopidogrelbase een onstabiele, viskeuze massa is, is de geneesmiddelsubstantie gestabiliseerd met behulp van een 'premix' die het antioxidant gebutyleerd hydroxyanisol (BHA) bevat.

De betrokken lidstaat die bezwaar aantekende was van mening dat dit niet acceptabel is, omdat er stabiele zouten beschikbaar zijn, en vond dat het gebruik van de clopidogrelbase tot onnodige blootstelling van patiënten aan een antioxidant leidt. De kwestie werd verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures - geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMDh) en de rapporterende lidstaat voerde een beoordeling uit. Omdat op dag 60 geen overeenstemming was bereikt, werd de procedure naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) verwezen. Het CHMP beoordeelde het dossier en de beschikbare data, inclusief de kwesties die naar voren waren gebracht door de betrokken lidstaat die bezwaar had gemaakt.

- Kwaliteitsproblemen

De aanvrager verweerde zich tegen het bezwaar dat niet alle mogelijke zouten in overweging waren genomen. Als argument werd aangevoerd dat destijds een uitgebreid literatuuronderzoek had plaatsgevonden naar de mogelijkheid om een zout met geschikte farmaceutische en farmacologische eigenschappen te ontwikkelen, dat later geen problemen zou geven op het gebied van exploitatievrijheid. Op basis van de resultaten van dit literatuuronderzoek bleken het taurocholaat-, hydrochloride-, hydrobromide- en waterstofsulfaat-zout en de vrije base van clopidogrel in aanmerking te komen.

Uit de verstrekte informatie bleek dat de taurocholaat-, hydrochloride-, hydrobromide- en waterstofsulfaat-zouten om verschillende redenen niet geschikt waren voor de productontwikkeling. Hoewel de vrije base van clopidogrel de aanvrager voor het probleem stelde dat een instabiele, stroperige en kleverige substantie moest worden omgezet in een korrelige, vrij stromende en stabiele substantie die in geneesmiddelformuleringen kan worden gebruikt, koos de aanvrager de vrije clopidogrelbase als de geschikte kandidaat voor de productontwikkeling.

Teneinde de problemen van het gebruik van de clopidogrelbase te overwinnen was het van essentieel belang dat de base in een korrelig en vrij stromend materiaal werd omgezet. Om deze reden kwam premix-ontwikkeling met een geschikt vehiculum in aanmerking. Men dacht dat de premix-aanpak een positieve invloed op de stroomeigenschappen van de clopidogrelbase zou hebben.

Het is bekend dat clopidogrel hydrolyseert, waarbij een hydrolytische verontreiniging (d.w.z. een azijnzuurverontreiniging) wordt gevormd, die een belangrijk afbraakproduct is. Het middel dat met de clopidogrel-premix was ontwikkeld, bleek niet hygroscopisch te zijn. Bij vergelijking met Plavix 75 mg

(clopidogrelbisulfaat-tabletten van 75 mg) werd aangetoond dat de azijnzuurverontreiniging (een belangrijk afbraakproduct) in de clopidogreltabletten 75 mg van de aanvrager beheersbaar is.

Op basis van de overgelegde gegevens claimde de aanvrager dat clopidogreltabletten 75 mg stabiel zijn in vergelijking met Plavix 75 mg (clopidogrelbisulfaat-tabletten van 75 mg).

Het CHMP was tevens verontrust over het feit dat niet is aangetoond dat de voorgestelde productie- en kwaliteitscontrolemethoden garanderen dat er geen belangrijke gebreken in de kwaliteit van het middel kunnen optreden. Om deze reden werd de aanvrager verzocht aan te tonen dat de algehele controlestrategie borg staat voor een goede en reproduceerbare kwaliteit van het middel voor zover het de verwerking van de viskeuze massa van de clopidogrelbase betreft, terwijl de aanvrager tevens werd verzocht om het ontbreken van specificaties voor de clopidogrelbase te verantwoorden.

De aanvrager legde uit dat was besloten om het vehiculum gebutyleerd hydroxylanisol (BHA) toe te voegen om de substantie beter verwerkbaar te maken, wat vervolgens tot een stabiele clopidogrel-premix leidde. Omdat de clopidogrelbase vanwege haar eigenschappen ongeschikt is voor adequate kwaliteitscontroles tijdens de verschillende procesfasen, probeerde de aanvrager de kwaliteit van de geproduceerde base te beheersen door de kwaliteit van de intermediaire substantie zeker te stellen.

Het productieproces is succesvol gevalideerd met drie batches. De resultaten van de batchanalyse lieten een consistente kwaliteit zien. Er is aangetoond dat de algehele controlestrategie voor de borging van een goede en reproduceerbare kwaliteit van het middel gerechtvaardigd is daar waar het de verwerking van de viskeuze massa van de clopidogrelbase betreft, en het CHMP was van mening dat de ingediende specificaties voor de clopidogrelbase acceptabel waren.

De aanvrager kwam op 17 februari 2010 naar de bijeenkomst van het CHMP om een mondelinge toelichting te geven. De aanvrager presenteerde hier zijn standpunt met betrekking tot de keuze van de clopidogrelbase in plaats van de stabielere clopidogrelzouten als werkzame stof en besprak tevens de veiligheid van langdurig gebruik van BHA.

Het CHMP wees erop dat de toevoeging van BHA primair tot doel had te voorkomen dat door blokkering van de oxidatieve route vrije radicalen zouden worden gevormd, en de aanvrager verzekerde het CHMP ervan dat de laagst mogelijke concentratie is gebruikt. Hoewel de keuze voor de clopidogrelbase niet optimaal werd geacht, kwam het CHMP tot de conclusie dat het gebruik van BHA en het productieproces geen potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid met zich meebrengen.

- Klinische kwesties

Het gebruik van de instabiele clopidogrelbase als werkzame stof maakte het noodzakelijk om het antioxidant gebutyleerde hydroxylanisol (BHA) te gebruiken voor de stabilisatie. De CHMP-leden die bezwaren hadden, wezen erop dat het gebruik van een antioxidant volgens het richtsnoer inzake vehicula in het dossier voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel (*Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product*) (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) en het richtsnoer inzake de inclusie van antioxidanten en antimicrobiële conserveringsmiddelen in geneesmiddelen (*Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products*) (CPMP/CVMP/QWP/115/95) waar mogelijk dient te worden vermeden. De CHMP-leden met bedenkingen voerden aan dat er in beide richtsnoeren tevens op wordt gewezen dat antioxidanten niet dienen te worden gebruikt om slecht geformuleerde middelen te maskeren.

Tijdens de mondelinge toelichting aan het CHMP op 17 februari 2010 behandelde de aanvrager de veiligheid van BHA op de lange termijn door te verwijzen naar de acceptabele dagelijkse inname (ADI), een schatting van de hoeveelheid BHA die gedurende het hele leven dagelijks zonder merkbaar risico voor de gezondheid kan worden ingenomen. De aanvrager legde uit dat de hoeveelheid BHA uit clopidogreltabletten niet hoger is dan 0,75% van de ADI, en stelde dat dit verwaarloosbaar is.

Bovendien is BHA een toegelaten voedingsadditief (E 320), dat in de Europese Unie op grote schaal wordt gebruikt. Het CHMP besloot derhalve dat het gekozen antioxidant BHA en de concentratie waarin het wordt gebruikt vanuit het oogpunt van veiligheid acceptabel zijn.

In het bio-equivalentieonderzoek werden door 13 proefpersonen in totaal 19 bijwerkingen gerapporteerd. Voor 3 van de 19 bijwerkingen was geen medische interventie nodig. Van de 19 bijwerkingen die werden gezien, betroffen er 14 het referentiegeneesmiddel en 5 het testgeneesmiddel. In dit onderzoek werd een enkelvoudige dosis clopidogrelbisulfaat (zoals in het referentiegeneesmiddel) en clopidogrelbase (zoals in het testgeneesmiddel) aan gezonde vrijwilligers toegediend, waarbij de geneesmiddelenproducten goed bleken te worden verdragen, zonder dat voor een van beide geneesmiddelenproducten ernstige bijwerkingen werden gezien en zonder dat er een relevant verschil was in de veiligheidsprofielen van de test- en referentieformulering wat het aantal en patroon van de bijwerkingen betreft.

De aanvrager claimde tevens dat het testgeneesmiddel bij vergelijking met het referentiegeneesmiddel Plavix voldeed aan de bio-equivalentiecriteria betreffende de snelheid en mate van absorptie van clopidogrel.

Alles overziend claimde de aanvrager dat zijn clopidogreltabletten van 75 mg een goede kwaliteit en een goede baten-risicoverhouding hebben en vergelijkbaar met het referentiegeneesmiddel zijn. Tevens werd aangevoerd dat het gezien het bovenstaande gerechtvaardigd was om voor het gebruik in de generieke formulering de clopidogrelbase te kiezen en de clopidogrel-premix te ontwikkelen. De gekozen clopidogrelbase maakte het noodzakelijk om een antioxidant te gebruiken en dit werd niet optimaal geacht. Echter, gezien het feit dat geen belangrijke problemen werden gezien met betrekking tot de kwaliteit van het middel en dat het gebruik van het antioxidant geen veiligheidsproblemen geeft, accepteerde het CHMP de keuze van de clopidogrelbase.

Het CHMP was van mening dat de keuze van de aanvrager voor de clopidogrelbase en als gevolg daarvan het gebruik van BHA voldoende was toegelicht. De fabrikant van de geneesmiddelensubstantie en het geneesmiddelenproduct heeft aangetoond in staat te zijn om een stabiel middel te produceren dat wat de werkzaamheid en veiligheid betreft in essentie gelijk is aan het referentiegeneesmiddel. De clopidogrel Orion filmomhulde tabletten van 75 mg:

- zijn stabiel in vergelijking met clopidogrelbisulfaat, dat gevoelig is voor hydrolytische afbraak;
- zijn bio-equivalent aan het referentiegeneesmiddel clopidogrelbisulfaat;
- zijn naar de mening van het CHMP niet verschillend wat de eigenschappen betreft die voor de veiligheid relevant zijn. De hoeveelheid BHA in de tabletten is kleiner dan de ADI, die in het algemeen wordt afgeleid van het 'geen effect'-niveau van de substantie; om deze reden zal er naar verwachting geen biologische werking of effect op de patiënten zijn.

REDENEN VOOR HET POSITIEVE ADVIES

Overwegende dat

- de keuze van de aanvrager voor de clopidogrelbase en als gevolg daarvan het gebruik van BHA voldoende is verklaard;
- is aangetoond dat de algehele controlestrategie voor de borging van een goede en reproduceerbare kwaliteit van het middel gerechtvaardigd is daar waar het de verwerking van de viskeuze massa van de clopidogrelbase betreft;
- de clopidogrelbase-tabletten van 75 mg van de aanvrager een goede kwaliteit en baten-risicoverhouding hebben in vergelijking met het referentiegeneesmiddel;

adviseert het CHMP toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter gelijk blijven aan de definitieve versies die tijdens de procedure van de coördinatiegroep werden vastgelegd, zoals aangegeven in bijlage III van dit advies.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldige Samenvatting van de Productkenmerken, etikettering en bijsluiter is de uiteindelijke versie, die overeengekomen werd tijdens de zitting van de Coördinatiegroep.