

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDLETS FORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Sökanden</u> <u>företagsnamn, adress</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Tjeckien	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovakien	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EMA'S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CLOPIDOGREL ORION

Klopidogrel hämmar icke-kompetitivt bindningen av adenosindifosfat (ADP) till trombocytreceptorerna. Den adenylatcyklaslänkade ADP-receptorn P2Y₁₂ är det främsta målet för klopidogrel och detta leder till hämning av trombocytaktivering, aggregering och aktivering av Gp IIb/IIIa-receptorn.

Klopidogrel är indicerat som förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos patienter med hjärtinfarkt eller akut koronart syndrom. Produkten finns som tabletter med omedelbar frisättning innehållande 75 mg klopidogrel.

Den rättsliga grunden för denna ansökan är artikel 10.1 och artikel 28.3 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse.

Referensläkemedlet för detta generiska läkemedel är Plavix (klopidogrelvätesulfat) 75 mg filmdragerade tabletter. Till skillnad från referensläkemedlet, som innehåller vätesulfatsaltet, innehåller den generiska produkten en bas av klopidogrel. Eftersom basen av klopidogrel är en instabil viskös massa stabiliseras läkemedelssubstansen med hjälp av en premix (förblandning) som innehåller antioxidanten butylhydroxianisol (BHA).

Detta ansågs inte godtagbart av de invändande berörda medlemsstaterna eftersom det finns stabila salter tillgängliga. Man menade att användningen av basen av klopidogrel medförde att patienterna i onödan exponerades för en antioxidant. Ärendet hänsköts till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) och referensmedlemsstaten gjorde en bedömning. Eftersom ingen enighet hade nåtts dag 60 hänsköts förfarandet till CHMP. CHMP bedömde dokumentationen och de tillgängliga uppgifterna, inklusive de betänkligheter som hade tagits upp av de invändande berörda medlemsstaterna.

- Kvalitetsfrågor

Sökanden besvarade invändningen att alla tänkbara salter inte hade övervägts. Man hävdade att möjligheten att utveckla ett salt med lämpliga farmaceutiska och farmakologiska egenskaper och fritt från alla senare FTO-problem (freedom-to-operate) vid den aktuella tidpunkten noga hade undersökts i den vetenskapliga litteraturen. Med denna litteraturöversikt som grund utvärderade man taurocholat-, väteklorid-, vätebromid- och vätesulfatsalterna samt den fria basen av klopidogrel.

Baserat på denna information fann man att taurocholat-, väteklorid-, vätebromid- och vätesulfatsalterna av klopidogrel av flera skäl inte var lämpliga för utvecklingen av denna produkt. Trots att den fria basen av klopidogrel innebar svårigheter med att omvandla ett instabilt, gummiaktigt och klabbigt material till ett granulärt, friflytande och stabilt material som kunde användas i formuleringarna valde sökanden att använda den fria basen av klopidogrel för produktutvecklingen.

För att övervinna problemen med att använda klopidogrelbasen var det viktigt att omvandla den till ett granulärt friflytande material. Man övervägde därför att utveckla en premix med lämplig vehikel. Avsikten med en premix var att öka flytegenskapen hos klopidogrelbasen.

Man vet att klopidogrel hydrolyseras och bildar en hydrolytisk förening dvs. en förening av ättiksyra, vilket är ett starkt nedbrytande ämne. Produkten som utvecklades med klopidogrel premix var icke-hygroskopisk. Den förorenande ättiksyran (starkt nedbrytande ämne) befanns vara kontrollerad i sökandens klopidogreltabletter 75 mg jämfört med Plavix 75 mg (klopidogrelbisulfat-tablett 75 mg).

Med utgångspunkt från dessa data hävdade sökanden att klopidogreltabletter 75 mg är stabila vid jämförelse med Plavix 75 mg (klopidogrelbisulfat-tabletter 75 mg).

CHMP hyste även betänkligheter över att man inte hade visat att de föreslagna produktions- och kvalitetskontrollerna kunde garantera att inga större brister i produktkvaliteten skulle förekomma. Därför begärde kommittén att sökanden skulle visa att den generella kontrollstrategin garanterar att produkten håller en lämplig och reproducerbar kvalitet med avseende på hanteringen av den viskösa massa som klopido­grelbasen utgör. Man krävde också en motivering till avsaknaden av specifikationer för klopido­grelbasen.

Sökanden förklarade att man för att göra preparatet lämpligt för hantering beslöt att tillsätta BHA, vilket gav en stabil klopido­grel premix. Eftersom basens egenskaper gjorde det olämpligt att införa kvalitetskontroller under tillverkningen av klopido­grelbasen har sökanden försökt kontrollera den framställda basens kvalitet genom att kontrollera kvaliteten på mellanprodukten.

Tillverkningsprocessen har validerats med gott resultat för tre tillverknings­satser. Analyser av tillverknings­satserna har visat på jämn kvalitet. Den generella kontrollstrategin för att garantera lämplig och reproducerbar kvalitet hos produkten har motiverats avseende hanteringen av den viskösa massa som klopido­grelbasen utgör, och de föreslagna specifikationerna för klopido­grelbasen anses av CHMP vara godtagbara.

Sökanden gav en muntlig förklaring vid CHMP:s möte den 17 februari 2010 då man förklarade sin ståndpunkt avseende valet av en bas av klopido­grel som aktiv substans till skillnad från de mer stabila klopido­grelsalterna. Man diskuterade även säkerheten vid långtidsanvändning av BHA.

CHMP noterade att det främsta syftet med tillsatsen av BHA var att förhindra bildandet av fria radikaler genom att blockera oxidationen. Sökanden intygade att minsta möjliga mängd hade använts. CHMP ansåg sammanfattningsvis att även om valet av klopido­grelbasen inte var det optimala, utgjorde användningen av BHA och produktionsprocessen inte en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.

- Kliniska frågor

Eftersom den instabila basen av klopido­grel användes som aktiv substans krävdes tillsats av antioxidanten butylhydroxianisol (BHA) för stabilisering. De invändande CHMP-ledamöterna menade att enligt den vetenskapliga riktlinjen för hjälpämnen i dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) och vägledningen för tillsatser av antioxidanter och antimikrobiella konserveringsmedel i läkemedelsprodukter (CPMP/CVMP/QWP/115/95) ska antioxidanter undvikas i största möjligaste mån. De invändande CHMP-ledamöterna påpekade också att man i båda dessa riktlinjer fastslår att antioxidanter inte ska användas för att dölja att produkterna har en bristfällig formulering.

Sökanden kommenterade den långsiktiga säkerheten med BHA vid den muntliga förklaringen vid CHMP:s möte den 17 februari 2010 genom att hänvisa till acceptabelt dagligt intag (ADI), en beräkning av den mängd BHA som kan intas dagligen under en livstid utan skadeverkningar. Sökanden förklarade att mängden BHA i klopido­greltablettorna inte var mer än 0,75 procent av ADI, vilket var negligerbart.

BHA är dessutom en godkänd och ofta använd livsmedelstillsats (E 320) inom EU. Den valda antioxidanten BHA och den valda koncentrationen ansågs därför av CHMP vara godtagbara ur säkerhetssynpunkt.

I bioekvivalensstudien rapporterades totalt 19 biverkningar hos 13 försökspersoner. Tre av dessa biverkningar krävde inget medicinskt ingripande. Av de 19 observerade biverkningarna avsåg 14 referensprodukten och 5 testprodukten. När klopido­grelbisulfat (i referensprodukten) och klopido­grelbasen (i testprodukten) i denna studie administrerades som en singeldos till friska försökspersoner tolererades läkemedlen väl och inga allvarliga biverkningar inträffade för någotdera. Inga skillnader i säkerhetsprofilen mellan test- och referensprodukten observerades avseende antal och mönster för biverkningarna.

Sökanden menade också att testprodukten, vid jämförelse med referensprodukten Plavix, uppfyllde ekvivalens­kriterierna avseende absorptions­hastighet och absorberad mängd klopido­grel.

Totalt sett menar sökanden att deras klopido­greltabletter 75 mg har tillfredsställande kvalitet och nytta/risk­förhållande och är jämförbara med referensprodukten. Med tanke på ovanstående menar man att valet av klopido­grelbasen och utvecklingen av klopido­grel premix har varit motiverad för användning i det generiska preparatet. Den valda klopido­grelbasen krävde användning av en antioxidant vilket inte ansågs optimalt, men med tanke på att inga större problem kunde påvisas avseende produktens kvalitet och att användningen av en antioxidant inte utgjorde ett säkerhetsproblem, godkände CHMP valet av klopido­grelbasen.

CHMP bedömde att sökandens val av klopido­grelbasen och därmed följande användning av BHA hade förklarats på ett tillfredsställande sätt. Tillverkaren av läkemedelssubstansen och läkemedelsprodukten har visat att man kan producera en stabil produkt med i stort sett samma effekt och säkerhet som referensprodukten. Clopidogrel Orion 75 mg film­dragerade table­etter

- är stabila jämfört med klopido­grelbisulfat, som är känsligt för hydrolytisk nedbrytning,
- är bioekvivalenta med referensläkemedlet klopido­grelbisulfat,
- avviker enligt CHMP inte avseende egenskaper som rör säkerheten; BHA ingår i lägre halt än ADI, som generellt härleds från substansens nol­leffektnivå (No Effect Level) och därför förväntas ingen biologisk aktivitet eller effekt på patienterna.

SKÄL TILL DET POSITIVA YTTRANDET

CHMP har rekommenderat beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III i detta yttrande, av följande skäl:

- Sökandens val av klopido­grelbasen och därmed följande användning av BHA har förklarats på ett tillfredsställande sätt.
- Den generella kontrollstrategin för att garantera lämplig och reproducerbar kvalitet hos produkten har motiverats avseende hanteringen av den viskösa massa som klopido­grelbasen utgör.
- Sökandens klopido­greltabletter 75 mg har tillfredsställande kvalitet och nytta/risk-förhållande och är jämförbara med referensprodukterna.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versionerna som uppnåddes genom samordningsgruppen.