

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS, VÍA
DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN
LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Solicitante</u> <u>nombre y dirección de la empresa</u>	<u>Marca de fantasía,</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Dinamarca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Alemania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Letonia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Lituania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Noruega	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
República Eslovaca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral
Suecia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido recubierto con película	Via Oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE CLOPIDOGREL ORION

El clopidogrel es un inhibidor no competitivo del difosfato de adenosina (ADP) en los receptores plaquetarios. El receptor de ADP acoplado a una adenilato-ciclasa, P2Y₁₂, es el principal objetivo del clopidogrel y provoca la inhibición de la activación y agregación de las plaquetas y la activación de los receptores de Gp IIb/IIIa.

El clopidogrel está indicado para la prevención de los episodios aterotrombóticos en los pacientes con infarto de miocardio o síndrome coronario agudo. El producto se formula en comprimidos de liberación inmediata que contienen 75 mg de clopidogrel.

El fundamento para presentar la solicitud de arbitraje es el artículo 10(1) en combinación con el artículo 28(3) de la Directiva 2001/83/CE modificada.

El medicamento de referencia usado en la solicitud para el genérico es Plavix (hidrogenosulfato de clopidogrel) 75 mg comprimidos recubiertos con película. A diferencia del producto de referencia, que contiene una sal de hidrogenosulfato, el medicamento genérico contiene una base de clopidogrel. Como la base de clopidogrel constituye una masa viscosa inestable, el medicamento se estabiliza por medio de una premezcla que contiene el antioxidante hidroxianisol butilado (BHA).

El Estado miembro afectado (EMA) contrario a la autorización consideró que esto no era aceptable porque ya hay sales estables comercializadas y porque el uso de una base de clopidogrel expondría a los pacientes de forma innecesaria a un antioxidante. El asunto se remitió al CMD(h) y el Estado miembro de referencia (EMR) evaluó la cuestión. Dado que en el día 60 no se había alcanzado ningún acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por el EMA contrario a la autorización.

- Cuestiones relativas a la calidad

El solicitante defendió la objeción de que no se habían tenido en cuenta todas las sales posibles. Se adujo que, en aquel momento, la posibilidad de desarrollar una sal con propiedades farmacéuticas y farmacológicas idóneas que además no presentara problemas posteriores en cuanto a LPO (libertad para operar), se había investigado exhaustivamente en la bibliografía. Teniendo en cuenta la consulta bibliográfica, se evaluaron las sales taurocolato, clorhidrato, bromhidrato e hidrogenosulfato, así como la base libre de clopidogrel.

Tras analizar la información presentada, las sales de taurocolato, clorhidrato, bromhidrato e hidrogenosulfato de clopidogrel se consideraron inapropiadas para el desarrollo del producto por varias razones. Aunque la base libre de clopidogrel planteaba el reto de tener que convertir una naturaleza inestable, gomosa y pegajosa en un material granulado, fluido y estable que pudiera usarse en las formulaciones, el solicitante eligió dicha base libre de clopidogrel como candidato más idóneo para el desarrollo del producto.

Para poder superar los retos planteados por la base de clopidogrel, era esencial convertirla en un material granulado y fluido. En consecuencia, se consideró el desarrollo de una premezcla empleando un vehículo apropiado. Se pensó que el uso de la premezcla facilitaría la fluidez de la base de clopidogrel.

Se sabe que el clopidogrel se hidroliza y forma una impureza hidrolítica –es decir, una impureza de ácido acético– que constituye un degradante importante. Se comprobó que el producto creado con la premezcla de clopidogrel no era higroscópico. Se constató que el ácido acético (un degradante importante) era una impureza que estaba controlada en los comprimidos de 75 mg de clopidogrel del solicitante, en comparación con Plavix 75 mg (bisulfato de clopidogrel en comprimidos de 75 mg).

Basándose en los datos presentados, el solicitante afirmó que los comprimidos de clopidogrel de 75 mg eran estables en comparación con Plavix 75 mg (bisulfato de clopidogrel en comprimidos de 75 mg).

Además, el CHMP también expresó su preocupación porque no se hubiera demostrado que los métodos de producción y control de calidad propuestos pudieran garantizar que no habría defectos importantes en la calidad del producto. En consecuencia, se pidió al solicitante que justificara que el método de control general garantizaba una calidad idónea y reproducible del producto por lo que respecta a la manipulación de la masa viscosa de la base de clopidogrel y que justificara además la ausencia de especificaciones para la base de clopidogrel.

El solicitante explicó que, para poder mejorar la manipulación, se había decidido añadir el excipiente BHA, lo que a su vez consiguió una premezcla estable de clopidogrel. Dado que la naturaleza de la base impedía la incorporación de controles de calidad apropiados para la base de clopidogrel durante el proceso, el solicitante ha intentado controlar la calidad de la base producida garantizando la calidad del producto intermedio.

El proceso de fabricación se ha validado con éxito empleando tres lotes. Los resultados del análisis de los lotes han demostrado una calidad uniforme. La estrategia general de control para garantizar una calidad idónea y reproducible del producto ha quedado justificada respecto a la manipulación de la masa viscosa de la base de clopidogrel, y el CHMP considera aceptables las especificaciones propuestas para dicha base.

El solicitante asistió a la reunión del CHMP del 17 de febrero de 2010 para presentar alegaciones verbales y exponer su postura respecto a la elección de la base de clopidogrel como principio activo en lugar de las sales de clopidogrel, más estables, y también para explicar la seguridad del uso de BHA a largo plazo.

El CHMP señaló que el objetivo principal de la adición del BHA era evitar la formación de radicales libres bloqueando la vía oxidativa, pero el solicitante aseguró que se había empleado la concentración más baja posible. En conclusión, el CHMP se mostró de acuerdo en que, aunque la elección de la base de clopidogrel no podía considerarse óptima, el uso del BHA y el proceso de producción no planteaban ningún riesgo potencialmente grave para la salud pública.

- Cuestiones clínicas

El uso de una base de clopidogrel inestable como principio activo requería el empleo del antioxidante hidroxilanisol butilado (BHA) como estabilizador. Los miembros del CHMP contrarios a la autorización adujeron que el uso de antioxidantes debía evitarse siempre que fuera posible, según se estipula en la *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product* (EMA/CHMP/QWP/396951/2006) y la *Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products* (CPMP/CVMP/QWP/115/95). Además, los miembros del CHMP contrarios a la autorización señalaron que, en ambas directrices, se afirma también que los antioxidantes no deben usarse para disfrazar productos mal formulados.

El solicitante abordó la seguridad del BHA a largo plazo en sus alegaciones verbales ante el CHMP del 17 de febrero de 2010 haciendo referencia a la dosis diaria admisible (DDA), un cálculo la cantidad de BHA que puede ingerirse diariamente durante toda la vida sin riesgos apreciables para la salud. El solicitante explicó que la cantidad de BHA aportada por los comprimidos de clopidogrel no superaba el 0,75% de la DDA, lo que se consideró insignificante.

Además, el BHA es un aditivo alimenticio (E 320) aprobado y muy utilizado en la Unión Europea. En consecuencia, el CHMP consideró que el antioxidante elegido (BHA) y la concentración en la que se usaba eran aceptables desde el punto de vista de la seguridad.

En el estudio de bioequivalencia, 13 sujetos comunicaron un total de 19 reacciones adversas. Tres de los diecinueve acontecimientos adversos no precisaron intervención médica alguna. De los 19 acontecimientos adversos observados, 14 correspondieron al producto de referencia y 5 al producto en investigación. Cuando el bisulfato de clopidogrel (como en el producto de referencia) y la base de clopidogrel (como en el producto en investigación) se administraron en dosis únicas a voluntarios sanos en este estudio, los medicamentos se toleraron bien y no causaron reacciones adversas graves en ningún caso; tampoco se constataron diferencias de importancia entre los perfiles de seguridad de las formulaciones de referencia y en investigación respecto al número y al tipo de acontecimientos adversos.

El solicitante afirmó además que el producto en investigación, comparado con el de referencia (Plavix), cumplía los criterios de bioequivalencia en relación con la tasa y el grado de absorción del clopidogrel.

En general, el solicitante afirma que sus comprimidos de 75 mg de clopidogrel tienen una calidad y una relación entre beneficio y riesgo adecuadas, y que son equivalentes al producto de referencia. También se argumentó que, en vista de lo anterior, la elección de la base de clopidogrel y el desarrollo de la premezcla de clopidogrel habían quedado justificados para su uso en la formulación genérica. La base de clopidogrel elegida precisaba el uso de un antioxidante que no se consideraba óptimo. Sin embargo, dado que no se habían encontrado problemas importantes en relación con la calidad del producto y que el uso del antioxidante no planteaba problemas de seguridad, el CHMP aceptó la elección de la base de clopidogrel.

El CHMP admitió que la elección de la base de clopidogrel y el uso consiguiente del BHA por el solicitante habían quedado suficientemente explicados. Se ha comprobado que el fabricante del principio activo y del medicamento es capaz de fabricar un producto estable y esencialmente similar al producto de referencia en cuanto a eficacia y seguridad. Clopidogrel Orion 75 mg comprimidos recubiertos con película:

- es estable en comparación con el bisulfato de clopidogrel, que es sensible a la degradación hidrolítica.
- es bioequivalente al medicamento de referencia, el bisulfato de clopidogrel.
- en opinión del CHMP, no difiere en cuanto a las propiedades de seguridad importantes. El BHA está presente en cantidades inferiores a la DDA, que normalmente se calcula a partir del nivel sin efecto de la sustancia; en consecuencia, no cabe esperar que ejerza ningún tipo de acción o efecto biológico en los pacientes.

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Considerando

- que la elección de la base de clopidogrel y el uso consiguiente del BHA por el solicitante han quedado suficientemente explicados;
- que el método general de control para garantizar una calidad idónea y reproducible del producto ha sido justificado respecto a la manipulación de la masa viscosa de la base de clopidogrel;
- que los comprimidos de 75 mg de clopidogrel del solicitante tienen una calidad y una relación entre beneficio y riesgo adecuadas, y que son equivalentes al producto de referencia.

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de este dictamen.

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.