

ANNEXE I

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT, FORME PHARMACEUTIQUE, CONCENTRATION DU
MÉDICAMENT, MODE D'ADMINISTRATION, DEMANDEUR DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre UE/AEE</u>	<u>Demandeur nom de la société, adresse</u>	<u>Nom (inventé)</u>	<u>Concentration</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République tchèque	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
République slovaque	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CLOPIDOGREL ORION ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES

Le clopidogrel est un inhibiteur non compétitif de l'adénosine diphosphate (ADP) au niveau des récepteurs des plaquettes. Le récepteur P2Y₁₂ de l'ADP couplé à l'adénylate cyclase est la cible principale du clopidogrel, qui entraîne une inhibition de l'activation et de l'agrégation des plaquettes, ainsi que de l'activation du récepteur Gp IIb/IIIa.

Le clopidogrel est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde ou d'un syndrome coronaire aigu. Le produit est formulé sous forme de comprimés à libération immédiate contenant 75 mg de clopidogrel.

La base juridique au titre de laquelle la demande a été soumise est l'article 10, paragraphe 1, associé à l'article 28, paragraphe 3 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Le médicament de référence pour cette demande générique est Plavix (hydrogène sulfate de clopidogrel) 75 mg, comprimés pelliculés. Contrairement au médicament de référence, qui contient le sel hydrogène sulfate, le médicament générique contient une base de clopidogrel. Cette dernière correspondant à une masse visqueuse instable, la substance médicamenteuse est stabilisée à l'aide d'un prémélange contenant l'antioxydant butyl-hydroxy-anisole (BHA).

Cela a été jugé non acceptable par l'État membre concerné (EMC) ayant soulevé des objections, car des sels stables sont disponibles et l'utilisation de la base de clopidogrel a été considérée comme entraînant une exposition inutile des patients à un antioxydant. L'affaire a été transmise au groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) et une évaluation a été réalisée par l'État membre de référence (EMR). Aucun accord n'ayant été trouvé au bout du 60^e jour, la procédure a été renvoyée au comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a étudié le dossier et les données disponibles, y compris les questions soulevées par l'EMC ayant émis des objections.

- Aspects de qualité

Le demandeur a émis l'objection que tous les sels possibles n'avaient pas été envisagés. Il a été argumenté qu'à ce moment-là, le potentiel de développement d'un sel avec des propriétés pharmaceutiques et pharmacologiques adaptées et exempt de tout problème de liberté d'exploiter par la suite, avait été minutieusement recherché dans la littérature. Cette étude a conduit à prendre en considération les sels de taurocholate, de chlorhydrate, de bromhydrate et d'hydrogène sulfate et la base libre de clopidogrel.

Sur la base des informations présentées, il s'est avéré que les sels de taurocholate, de chlorhydrate, de bromhydrate et d'hydrogène sulfate de clopidogrel ne convenaient pas pour le développement du produit pour diverses raisons. Malgré les problèmes que posait la base libre de clopidogrel pour convertir une masse instable, caoutchouteuse et collante en une matière granuleuse, coulante et stable pour une utilisation dans des formulations, le demandeur a choisi la base libre de clopidogrel comme matière candidate pour le développement du produit.

Pour contourner les difficultés de l'utilisation de la base de clopidogrel, il était indispensable de la transformer en une matière granuleuse coulante, d'où l'étude du développement d'un prémélange utilisant un véhicule approprié. L'approche du prémélange était censée apporter la fluidité à la base de clopidogrel.

On sait que le clopidogrel est hydrolysé et forme une impureté hydrolytique, à savoir l'impureté acide acétique, qui est un produit majeur de dégradation. Le produit développé avec le prémélange du clopidogrel s'est avéré non hygroscopique. Il a été montré que l'impureté acide acétique (principal produit de dégradation) était contrôlée dans le clopidogrel comprimés 75 mg du demandeur, comparé à Plavix 75 mg (comprimés de 75 mg de bisulfate de clopidogrel).

Sur la base des données présentées, le demandeur a prétendu que les comprimés de 75 mg de clopidogrel sont stables, comparés à Plavix 75 mg (comprimé de 75 mg de bisulfate de clopidogrel).

De plus, le CHMP avait également des réserves du fait qu'il n'avait pas été démontré que les méthodes de production et de contrôle de la qualité proposées permettaient de garantir qu'il n'y aurait pas de défaut majeur de qualité du produit. Par conséquent, il a été demandé au requérant de justifier que la stratégie globale de contrôle assurait une qualité appropriée et reproductible du produit au vu de la manipulation de la masse visqueuse de la base de clopidogrel, et de justifier également l'absence de spécifications pour la base de clopidogrel.

Le demandeur a expliqué que pour faciliter la manipulation, il a été décidé d'ajouter l'excipient BHA, qui en plus donnait un prémélange stable de clopidogrel. Comme la nature de la base ne permettait pas d'intégrer des vérifications appropriées en cours de procédé de la qualité de la base de clopidogrel, le demandeur a tenté de contrôler la qualité de la base produite en s'assurant de la qualité du produit intermédiaire.

Le procédé de fabrication a été validé avec succès sur trois lots. Les résultats des analyses des lots ont démontré une qualité constante. La stratégie de contrôle globale visant à assurer une qualité appropriée et reproductible du produit a été justifiée en ce qui concerne la manipulation de la masse visqueuse de la base de clopidogrel et les spécifications proposées pour la base de clopidogrel sont considérées comme acceptables par le CHMP.

Le demandeur était présent à la réunion du CHMP pour une explication orale, le 17 février 2010, pour présenter sa position concernant le choix de la base de clopidogrel comme principe actif plutôt que des sels de clopidogrel plus stables et pour discuter également de la sécurité de l'utilisation à long terme du BHA.

Le CHMP a noté que le principal but de l'addition de BHA était d'empêcher la formation de radicaux libres, en bloquant la voie oxydative et a reçu l'assurance du demandeur que le niveau le plus bas possible avait été utilisé. En conclusion, le CHMP a convenu que bien que le choix de la base de clopidogrel n'ait pas été considéré comme optimal, l'utilisation de BHA et le procédé de production ne présentent pas de risque potentiel grave pour la santé humaine.

- Aspects cliniques

L'utilisation de la base de clopidogrel instable comme principe actif a nécessité l'emploi de l'antioxydant butyl-hydroxy-anisole (BHA) pour sa stabilisation. Il a été soutenu par les membres du CHMP ayant soulevé des objections que conformément à la ligne directrice relative aux excipients dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) et à la note d'orientation sur l'inclusion d'antioxydants et de conservateurs antimicrobiens dans des médicaments (CPMP/CVMP/QWP/115/95), l'utilisation d'antioxydants doit être évitée autant que possible. En outre, les membres du CHMP ayant soulevé des objections ont indiqué que dans les deux documents, il est également précisé que les antioxydants ne doivent pas être utilisés pour dissimuler les faiblesses de la formulation des produits.

Le demandeur a discuté de la sécurité à long terme du BHA lors de l'explication orale devant le CHMP, le 17 février 2010, en faisant référence à la dose journalière admissible (DJA), une estimation de la quantité de BHA qui peut être ingérée sur une base quotidienne pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé. Le demandeur a expliqué que la quantité de BHA provenant des comprimés de clopidogrel ne dépassait pas 0,75 % de sa DJA, ce qu'il a estimé négligeable.

De plus, le BHA est un additif alimentaire approuvé et largement utilisé (E 320) dans l'Union européenne. L'antioxydant BHA qui a été choisi et la concentration à laquelle il est utilisé ont donc été considérés par le CHMP comme étant acceptables du point de vue de la sécurité.

Dans l'étude de la bioéquivalence, 19 événements indésirables au total ont été rapportés chez 13 sujets. Trois événements indésirables sur 19 n'ont nécessité aucune intervention médicale. Sur les 19 événements indésirables observés, 14 concernaient le médicament de référence et 5 le produit testé. Quand le bisulfate de

clopidogrel (tel qu'utilisé dans le médicament de référence) et la base de clopidogrel (identique à celle du produit testé) étaient administrés en dose unique à des volontaires sains dans le cadre de cette étude, les produits médicamenteux étaient bien tolérés, sans événement indésirable grave pour aucun d'entre eux et aucune différence importante dans les profils de sécurité entre la formulation testée et celle de référence n'a été observée quant au nombre et au tableau des événements indésirables.

Le demandeur a également soutenu que le produit testé, comparé au médicament de référence Plavix, répondait aux critères de bioéquivalence en ce qui concerne la vitesse et l'ampleur de l'absorption du clopidogrel.

Globalement, le demandeur soutient que ses comprimés de 75 mg présentent une qualité et un rapport bénéfice/risque appropriés et qu'ils sont comparables au produit de référence. Il maintient aussi qu'au vu des éléments ci-dessus, le choix de la base de clopidogrel et le développement du prémélange de clopidogrel ont été justifiés pour une utilisation dans la formulation générique. La base de clopidogrel choisie a nécessité l'emploi d'un antioxydant, ce qui n'est pas considéré comme optimal. Cependant, du fait qu'aucune inquiétude majeure n'a été identifiée par rapport à la qualité du produit et que l'utilisation d'antioxydant ne pose pas de problème en matière de sécurité, le CHMP a accepté le choix de la base de clopidogrel.

Le CHMP a convenu que le choix du demandeur de la base de clopidogrel et par conséquent l'utilisation de BHA ont été suffisamment expliqués. Il a été montré que les fabricants de la substance et du produit médicamenteux sont capables de produire un produit stable essentiellement similaire en termes d'efficacité et de sécurité au produit de référence. Les comprimés pelliculés de Clopidogrel Orion 75 mg:

- sont stables par comparaison au bisulphate de clopidogrel, qui est sensible à la dégradation hydrolytique;
- sont bioéquivalents au médicament de référence bisulfate de clopidogrel;
- du point de vue du CHMP, ne sont pas différents en ce qui concerne les propriétés importantes pour la sécurité. Le BHA est présent en quantités inférieures à la DJA, qui est en général déduite de la dose sans effet nocif de la substance; il n'est donc attendu ni action ni effet biologique chez les patients.

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Considérant que

- le choix du demandeur de la base de clopidogrel et par conséquent l'utilisation de BHA ont été suffisamment expliqués;
- la stratégie globale de contrôle visant à assurer une qualité appropriée et reproductible du produit a été justifiée en ce qui concerne la manipulation de la masse visqueuse de la base de clopidogrel;
- les comprimés de 75 mg de base de clopidogrel du demandeur présentent une qualité et un rapport bénéfice/risque appropriés et sont comparables au produit de référence,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III du présent avis.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.