

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE DEL MEDICINALE, DEL RICHIEDENTE NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro (UE/SEE)</u>	<u>Nome e indirizzo dell'azienda richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica Ceca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Danimarca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Germania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Lettonia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Lituania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Norvegia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Repubblica Slovacca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale
Svezia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Compressa rivestita con film	Uso Orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE FAVOREVOLE PRESENTATO DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CLOPIDOGREL ORION

Clopidogrel è un inibitore non competitivo del legame dell'adenosina difosfato (ADP) ai relativi recettori piastrinici. Clopidogrel agisce principalmente sul recettore P2Y₁₂ dell'ADP accoppiato all'adenilato ciclasi inibendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, nonché l'attivazione del recettore della glicoproteina IIb/IIIa.

Clopidogrel è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici nei pazienti affetti da infarto miocardico o sindrome coronarica acuta. Il prodotto è formulato in compresse a rilascio immediato contenenti 75 mg di clopidogrel.

La base giuridica per la presentazione della domanda è costituita dalla direttiva 2001/83/CE, articolo 10 paragrafo 1 e articolo 28 paragrafo 3 e successive modifiche.

Il medicinale di riferimento per questa domanda generica è il Plavix (Clopidogrel idrogenosolfato) in compresse da 75 mg rivestite con film. A differenza del prodotto di riferimento, che contiene sale idrogenosolfato, il prodotto generico contiene una base di clopidogrel. Poiché la base di clopidogrel è una massa instabile e viscosa, per stabilizzare la sostanza medicinale viene utilizzata una premiscela contenente l'antiossidante butilidrossianisolo (BHA).

Tale premiscela stabilizzante è stata ritenuta inaccettabile dallo Stato membro interessato dissenziente che si è opposto all'uso della base di clopidogrel, in quanto implicherebbe un'esposizione non necessaria dei pazienti agli antiossidanti, e ha invitato all'uso dei sali stabili disponibili. Il problema è stato sottoposto all'attenzione del CMD(h) e la valutazione è stata eseguita dallo Stato membro di riferimento. Poiché al giorno 60 non è stato raggiunto alcun accordo, la procedura è stata rinviata al CHMP, che ha valutato il fascicolo e i dati disponibili, incluse le questioni sollevate dallo Stato membro interessato dissenziente.

- Questioni qualitative

Il richiedente ha risposto all'obiezione della mancata considerazione di tutti i sali possibili, facendo presente che all'epoca erano state condotte ricerche approfondite nella letteratura esistente per verificare la possibilità di sviluppare un sale, con proprietà farmaceutiche e farmacologiche appropriate, che non comportasse in seguito problemi correlati alla libertà di operare (freedom-to-operate). Sulla base della letteratura esaminata, erano stati presi in considerazione i sali di taurocolato, cloridrato, bromidrato e idrogenosolfato e la base libera di clopidogrel.

In seguito alla valutazione delle informazioni presentate, i sali di taurocolato, cloridrato, bromidrato e idrogenosolfato sono risultati, per motivi diversi, inappropriati allo sviluppo del prodotto. Il richiedente ha quindi scelto la base libera di clopidogrel come candidato più idoneo allo sviluppo del prodotto sebbene con tale sostanza si ponesse il problema di trasformare una sostanza di natura instabile, gommosa e collosa in un materiale granulare, stabile e fluido da utilizzare per le formulazioni.

Per ovviare ai problemi connessi all'uso della base di clopidogrel, era essenziale convertirla in un materiale granulare e fluido. È per questo motivo che è stato valutato lo sviluppo di una premiscela che potesse fungere da veicolo appropriato e rendesse fluida la base di clopidogrel.

È noto che il clopidogrel viene idrolizzato e forma un'impurità, ovvero acido acetico impuro, che è uno dei principali agenti degradanti. Il prodotto sviluppato con la premiscela di clopidogrel è risultato non igroscopico. È stato quindi riscontrato che la presenza dell'acido acetico impuro (come principale agente degradante) nelle compresse di clopidogrel da 75 mg del richiedente è stata controllata rispetto al Plavix da 75 mg (compresse di clopidogrel bisolfato da 75 mg).

In base ai dati forniti il richiedente ha affermato che le compresse di clopidogrel da 75 mg risultano stabili rispetto al Plavix 75 mg (compresse di clopidogrel bisolfato da 75 mg).

Il CHMP ha inoltre espresso perplessità in merito al fatto che non era stato dimostrato che i metodi di produzione e controllo qualità proposti potessero garantire un adeguato livello qualitativo del prodotto. Ha quindi chiesto al richiedente di spiegare in che modo la strategia di controllo globale adottata potesse garantire una qualità idonea e riproducibile del prodotto con particolare riferimento alla gestione della massa viscosa del clopidogrel, nonché di giustificare l'assenza di specifiche per la base di clopidogrel.

Il richiedente ha spiegato che per gestire la massa viscosa del clopidogrel è stato deciso di aggiungere come eccipiente il butilidrossianisolo (BHA), che a sua volta ha garantito una maggior stabilità della premiscela di clopidogrel. Poiché la natura stessa della base di clopidogrel rendeva impossibile l'esecuzione di controlli di qualità durante la produzione, il richiedente ha provato a verificare il livello qualitativo della base eseguendo controlli sulla qualità del prodotto intermedio.

Il processo di produzione è stato convalidato con successo su tre lotti. I risultati dell'analisi svolta sui lotti hanno dimostrato che la qualità è adeguata e costante. La strategia di controllo globale per garantire una qualità adeguata e riproducibile del prodotto è stata giustificata in relazione alla gestione della massa viscosa della base di clopidogrel e le specifiche proposte per tale base sono state considerate accettabili dal CHMP.

Il richiedente ha quindi partecipato il 17 febbraio 2010 alla riunione del CHMP, nel corso della quale ha illustrato verbalmente la propria posizione in merito alla scelta della base di clopidogrel come sostanza attiva rispetto a sali di clopidogrel più stabili e ha discusso l'utilizzo a lungo termine del butilidrossianisolo con particolare riferimento agli aspetti correlati alla sicurezza.

Il CHMP ha notato che l'aggiunta del butilidrossianisolo è dovuta principalmente alla prevenzione dello sviluppo di radicali liberi, grazie al blocco dei percorsi ossidativi. Da parte sua il richiedente ha rassicurato il CHMP che per lo sviluppo del prodotto sono stati utilizzati livelli minimi di butilidrossianisolo. In conclusione, il CHMP ha convenuto che sebbene la base di clopidogrel non sia da considerarsi una sostanza ottimale, l'utilizzo del butilidrossianisolo e il processo di produzione adottato non comportano gravi rischi per la salute pubblica.

- Aspetti clinici

Per stabilizzare la base instabile di clopidogrel utilizzata come sostanza attiva, è stato necessario impiegare l'antiossidante butilidrossianisolo (BHA). I membri del CHMP hanno obiettato che, secondo quanto previsto negli orientamenti relativi agli eccipienti nella relazione per la richiesta di autorizzazione per la commercializzazione del medicinale (Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product; EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) e nella nota guida sull'inclusione di antiossidanti e conservanti antimicrobici nei medicinali (Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products; CPMP/CVMP/QWP/115/95), è opportuno evitare per quanto possibile l'uso di antiossidanti. I membri del CHMP hanno inoltre evidenziato che in entrambe le linee guida si afferma di non utilizzare antiossidanti per mascherare prodotti dalla formulazione poco efficace.

Nel corso della riunione del CHMP del 17 febbraio 2010 il richiedente ha dato spiegazioni in merito alla sicurezza a lungo termine del butilidrossianisolo, facendo riferimento alla dose giornaliera accettabile (Acceptable Daily Intake, ADI), ovvero a una stima della quantità di butilidrossianisolo che può essere ingerita quotidianamente senza rischi per la salute. Il richiedente ha quindi spiegato che la quantità di butilidrossianisolo assunta con le compresse di clopidogrel non supera lo 0,75% della dose giornaliera accettabile, percentuale che corrisponde a una quantità trascurabile.

Il butilidrossianisolo è inoltre un additivo alimentare (E 320) approvato e ampiamente utilizzato nell'Unione Europea. L'antiossidante scelto (butilidrossianisolo) e la concentrazione d'uso sono quindi stati considerati accettabili dal CHMP dal punto di vista della sicurezza.

Nello studio sulla bioequivalenza sono stati 19 in totale gli eventi avversi riferiti da 13 soggetti. Per tre dei 19 eventi avversi non è stato necessario alcun intervento medico. Dei 19 eventi avversi osservati, 14 erano

correlati al prodotto di riferimento e 5 al prodotto oggetto del test. Quando, ai fini dello studio, si è somministrato in un'unica dose il clopidogrel bisolfato (come nel prodotto di riferimento) e la base di clopidogrel (come nel prodotto di test) a volontari sani, i prodotti farmaceutici sono stati ben tollerati senza gravi eventi avversi in nessuno dei casi. Non sono inoltre state osservate particolari differenze nei profili di sicurezza delle formulazioni di test e di riferimento in relazione al numero e al pattern di eventi avversi.

Il richiedente ha evidenziato che, quando confrontato con il prodotto di riferimento Plavix, il prodotto di test ha soddisfatto i criteri di bioequivalenza in relazione alla velocità e all'entità di assorbimento del clopidogrel.

Il richiedente ha infine affermato che la qualità delle compresse di clopidogrel da 75 mg è adeguata e che il rapporto rischio/beneficio è paragonabile a quello del prodotto di riferimento. È stato inoltre sottolineato che la scelta della base di clopidogrel e lo sviluppo della premiscela di clopidogrel sono giustificabili ai fini dell'uso in una formulazione generica. Per la base di clopidogrel scelta è stato infatti necessario utilizzare un antiossidante, anche se considerato non ottimale. In considerazione tuttavia del fatto che il prodotto è risultato di qualità accettabile e che l'uso dell'antiossidante non comporta problemi per la sicurezza, il CHMP si è espresso a favore della base di clopidogrel.

Il CHMP ha ritenuto di aver ricevuto sufficienti spiegazioni in merito alla scelta del richiedente di utilizzare la base di clopidogrel e il butilidrossianisolo. La sostanza medicinale e il produttore hanno dimostrato di essere in grado di ottenere un prodotto stabile ed essenzialmente simile al prodotto di riferimento per efficacia e sicurezza. Le compresse di Clopidogrel Orion da 75 mg rivestite con film:

- stabili rispetto al clopidogrel bisolfato, che risulta sensibile alla degradazione idrolitica;
- sono bioequivalenti al medicinale di riferimento clopidogrel bisolfato;
- secondo l'opinione del CHMP, non sono diverse dal prodotto di riferimento dal punto di vista delle proprietà fondamentali per la sicurezza. Il butilidrossianisolo è presente in quantità inferiori alla dose giornaliera accettabile, che viene generalmente dedotta dal livello della sostanza a cui non vengono osservati effetti nocivi (No Effect Level), pertanto non sono prevedibili azioni o effetti biologici sui pazienti.

MOTIVI DEL PARERE FAVOREVOLE

Considerando quanto segue:

- il richiedente ha fornito sufficienti spiegazioni in merito alla scelta di utilizzare la base di clopidogrel e il butilidrossianisolo;
- la strategia di controllo globale per garantire una qualità adeguata e riproducibile del prodotto è stata giustificata in relazione alla gestione della massa viscosa della base di clopidogrel;
- la qualità delle compresse a base di clopidogrel da 75 mg prodotte dal richiedente è adeguata e il rapporto rischio/beneficio è paragonabile a quello del prodotto di riferimento;

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per la quale vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III di questo parere..

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni definitive ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento.