

ANNESS I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI,
MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANT FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>L-Applikant isem tal-kumpanija, indirizz</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Awstrija	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva 75 mg Filmtabletten	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Belġju	TEVA Pharma B.V. Computerweg10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Bulgarija	TEVA Pharma B.V., Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopix 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Ċipru	TEVA Pharma BV Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Czech Republic	Teclop 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Id-Danimarka	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopix	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Estonja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru</u> <u>UE/ŻEE</u>	<u>L-Applikant</u> <u>isem tal-kumpanija, indirizz</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Finlandja	Teva Sweden AB Jarnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sweden	Tevaplat 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Franza	TEVA Classics Immeuble Palatin 1 1 cours du Triangle 92836 PARIS LA DEFENSE FRANCE	Clopidogrel TEVA CLASSICS 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Ġermanja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Greċja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Ungerija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	ALVADAVIX 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Irlanda	TEVA Generics B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Italja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>L-Applikant isem tal-kumpanija, indirizz</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Latvja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Litwanja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Lussemburgu	Teva Pharma BV Computerweg 10 NL- 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidophar	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Olanda	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg filmomhulde tabletten	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
In-Norveġja	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11, Box 1070 251 10 Helsingborg	Tevaplat 75 mg film- coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Il-Polonja	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva Pharma	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Rumanija	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	XOVAL 75 mg comprimat filmate	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Repubblika Slovakka	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>L-Applikant isem tal-kumpanija, indirizz</u>	<u>Isem (Ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Spanja	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID, Spain	Clopidogrel TEVAGEN 75 mg film-coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
L-Iżvezja	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Reddy's	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali
Ir-Renju Unit	Teva Pharma BV. Computerweg 10, Utrecht NL-3542DR Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Pillola miksija b'rita	Użu orali

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET U RAĠUNIJIET XJENTIFIČI GHAL OPINJONI POŻITTIVA
IPPREŻENTATA MILL-AĠENZIJA EWROPEA TAL-MEDIČINI**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI GHALL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' CLOPIDOGREL TEVA U L-ISMIJIET ASSOĊJATI

Clopidogrel huwa inibitur mhux kompetittiv ta' adenosine diphosphate (ADP) fir-riċetturi tal-plejtlits. Ir-riċettur ADP adenylate cyclase-coupled P2Y₁₂ huwa l-mira prinċipali ta' clopidogrel u jwassal għall-inibizzjoni ta' attivazzjoni, aggregazzjoni tal-plejtlits u għall-attivazzjoni tar-riċetturi GpIIb/IIIa.

Clopidogrel huwa indikat għall-prevenzjoni ta' episodji aterotrombotiċi f'pazjenti li jsofru minn infart mijokardiku jew sindromu koronarju akut. Il-prodott huwa fformulat bħala pilloli ta' rilaxx immedjat li fiha 75 mg ta' clopidogrel.

Il-bażi legali li taħtha giet sottomessa l-applikazzjoni hija l-Art 10(1) f'kombinazzjoni mal-Art. 28(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat.

Il-prodott mediċinali ta' referenza għal din l-applikazzjoni ġenerika huwa Plavix (Clopidogrel Hydrogen sulphate) pilloli miksijin b'rita ta' 75 mg. B'kuntrast għall-prodott ta' referenza li fih il-melħ tas-sulfat tal-idroġenu, il-prodott ġeneriku għandu bażi ta' clopidogrel. Minhabba li l-bażi ta' clopidogrel tikkorrispondi għal massa viskuża instabbli, is-sustanza mediċinali hija stabbilizzata permezz ta' tahlita minn qabel, li fiha l-antiossidant butylated hydroxy anisol (BHA).

Dan ma kienx ikkunsidrat bħala aċċettabbli mill-Istat Membru Kkonċernat (CMS) li għamel l-oġġezzjoni minhabba li hemm imluha stabbli disponibbli, u l-użu tal-bażi ta' clopidogrel huwa kkunsidrat li jirriżulta f'esponiment mhux neċessarju tal-pazjenti għal antiossidant. Il-kwistjoni giet tiferuta lis-CMD(h) u saret evalwazzjoni mill-Istat Membri ta' Referenza (RMS). Minhabba li ma ntlahaqx ftehim sas-60 Ġurnata, il-proċedura giet riferuta lis-CHMP. Is-CHMP evalwa d-dossier u d-dejta disponibbli, inklużi l-kwestjonijiet imqajma mis-CMS li għamel l-oġġezzjoni.

- Kwestjonijiet ta' kwalità

L-Applikant iddefenda l-oġġezzjoni li ma ġewx ikkunsidrati l-imluha kollha possibbli. Kien argumentat li f'dak iż-żmien, il-potenzjal għall-iżvilupp ta' melħ b'karatteristiċi farmaċewtiċi u farmakoloġiċi xierqa, u aktar tard hielsa minn kwistjonijiet ta' FTO (helsien għat-thaddim), ġie rriċerkat bir-reqqa fir-riċensjoni. B'kunsiderazzjoni għall-istħarriġ tar-riċensjoni, ġew ikkunsidrati l-imluha ta' taurocholate, hydrochloride, hydrobromide u hydrogen sulphate u bażi hielsa ta' clopidogrel.

Fuq il-bażi tal-informazzjoni pprezentata, l-imluha ta' cloridogrel ma' taurocholate, hydrochloride, hydrobromide u hydrogen sulphate nstabu li mhumiex xierqa għall-iżvilupp tal-prodott għal diversi raġunijiet. Għalkemm il-bażi hielsa ta' clopidogrel ipprezentat sfidi għall-konverżjoni ta' natura twaħħal, gomuża u instabbli għal materjal stabbli, bi fluss liberu u granulari għall-użu f'formulazzjonijiet, l-Applikant għażel il-bażi hielsa ta' clopidogrel bħala l-kandidat xieraq għall-iżvilupp tal-prodott.

Sabiex jingħelbu l-isfidi għall-użu ta' bażi ta' clopidogrel, kien essenzjali li jkun maqlub għal materjal granulari u bi fluss liberu. Għaldaqstant kien ikkunsidrat l-iżvilupp ta' tahlita minn qabel bl-użu ta' sustanza xierqa. L-użu tat-tahlita minn qabel kien maħsub illi jgħin fil-karatteristika ta' fluss tal-bażi ta' clopidogrel.

Clopidogrel huwa magħruf illi jidrolizza ruhu u li jifforma impurità idrolitika jigifieri impurità ta' aċidu aċetiku, li huwa degradant prinċipali. Il-prodott żviluppat bit-tahlita minn qabel ta' clopidogrel instab li huwa mhux idroskopiku. L-impurità ta' aċidu aċetiku (degradant prinċipali) instab illi kienet ikkontrollata fil-Pilloli ta' clopidogrel ta' 75 mg tal-Applikant kif imqabbel ma' Plavix 75 mg (Pillola ta' Clopidogrel Bisulphate ta' 75 mg).

Mid-dejta pprovduta, l-Applikant jistqarr li l-pilloli ta' clopidogrel ta' 75 mg huma stabbli meta mqabbla ma' Plavix 75 mg (Clopidogrel Bisulphate Tablets 75 mg).

Barra minn hekk, is-CHMP kien imhasseb ukoll li ma ntweriex li l-produzzjoni proposta u l-metodi ta' kontroll tal-kwalità jistgħu jiggarrantixxu li mhux sejra ssehh defiċjenza prinċipali fil-kwalità tal-prodott. Għalhekk intalbet ġustifikazzjoni minghand l-Applikant li l-istrategija ta' kontroll ġenerali tiżgura kwalità xierqa u riproducibbli fir-rigward tal-manigġ tal-massa viskuża tal-baži ta' clopidogrel u ġustifikazzjoni wkoll għan-nuqqas ta' speċifikazzjonijiet għall-baži ta' clopidogrel.

L-Applikant spjega li biex tkun fattibbli għal manigġ aħjar, ġie deċiż illi tiżdied is-sustanza mhux attiva BHA, li min-naħa tagħha rriżultat f'taħlita minn qabel ta' clopidogrel stabbli. Minhabba li n-natura tal-baži ma għamlithiex xierqa li jkunu inkorporati kontrolli ta' kwalità ġol-proċess għall-baži ta' clopidogrel, l-Applikant ipprova jikkontrolla l-kwalità tal-baži prodotta billi jiżgura l-kwalità tal-intermedjarju.

Il-proċess ta' manifattura ġie vvalidat b'suċċess bi tliet lottijiet. Riżultati tal-analiżi tal-lottijiet uriet kwalità konsistenti. L-istrategija ta' kontroll ġenerali li tiżgura kwalità xierqa u riproducibbli tal-prodott giet iġġustifikata fir-rigward tal-manigġ tal-massa viskuża tal-baži ta' clopidogrel, u l-ispeċifikazzjonijiet proposti għall-baži ta' clopidogrel huma kkunsidrati bħala aċċettabbli mis-CHMP.

L-Applikant attenda l-laqgħa tas-CHMP għal spjegazzjoni orali fis-17 ta' Frar 2010 biex jippreżenta l-pożizzjoni tiegħu fir-rigward tal-għażla tal-baži ta' clopidogrel bħala s-sustanza attiva meta mqabbla ma' mluħa ta' clopidogrel aktar stabbli, u wkoll biex jiddiskuti s-sigurtà tal-użu għal perjodu ta' żmien twil ta' BHA.

Is-CHMP innota li l-għan ewlieni għaż-żieda ta' BHA kien biex jipprevjeni l-inizjazzjoni ta' radikali hielsa, billi jimblokka l-passaġġ ossidattiv, u ġie żgurat mill-Applikant li ntuża l-livell l-aktar baxx possibbli. F'konkluzjoni, is-CHMP qabel li għalkemm l-għażla tal-baži ta' clopidogrel ma kinitx ikkunsidrata bħala ottimali, l-użu ta' BHA u l-proċess ta' produzzjoni ma johloqx riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika.

- Kwistjonijiet kliniċi

L-użu tal-baži instabbli ta' clopidogrel bħala sustanza attiva holoq il-htieġa tal-użu tal-antiossidant butylated hydroxyl anisol (BHA) għal stabilizzazzjoni. Kien argumentat mill-membri tas-CHMP li għamli l-oġġezzjoni li skont il-Linja Gwida dwar Sustanzi mhux Attivi fid-Dossier għall-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni tat-Tqeghid fis-Suq tal-Prodott Mediċinali EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) u n-Nota għal Gwida dwar l-Inkluzjoni ta' Antiossidanti u Preservattivi Antimikrobjali fil-Prodotti Mediċinali (CPMP/CVMP/QWP/115/95), kull meta jkun possibbli, l-użu ta' antiossidanti għandu jiġi evitat. Barra minn hekk il-membri tas-CHMP li għamli l-oġġezzjoni ġibdu l-attenzjoni li fiż-żewġ linji gwida, hemm ukoll miktub li ma għandhomx jintużaw antiossidanti sabiex jahbu prodotti li huma fformulati hażin.

L-applikant indirizza s-sigurtà fuq perjodu ta' żmien twil ta' BHA bi spjegazzjoni orali quddiem is-CHMP fis-17 ta' Frar 2010, billi għamel referenza għat-Tehid Aċċettabbli ta' Kuljum (ADI), stima tal-ammont ta' BHA li jista' jinbela' ta' kuljum matul il-ħajja mingħajr riskju apprezzabbli fuq is-saħħa. L-Applikant spjega li l-ammont ta' BHA mill-pilloli ta' clopidogrel kien mhux aktar minn 0.75% tal-ADI tiegħu, li kien argumentat li huwa negligibbli.

Barra minn hekk, BHA huwa addittiv tal-ikel approvat u b'użu mifrux (E320) fl-Unjoni Ewropea. Għalhekk, l-antiossidant BHA magħżul u l-konċentrazzjoni li fiha kien qed jintuża, kienu kkunsidrati li huma aċċettabbli mis-CHMP, mil-lat ta' sigurtà.

Fl-istudju ta' bijoekwivalenza, ġew irrapportati total ta' 19-il episodju avvers minn 13-il suġġett. Tlieta mid-dsatax-il episodju avvers ma kellhomx bżonn ta' intervent mediku. Mid-dsatax-il episodju avvers, 14 kienu għall-prodott ta' referenza u 5 għall-prodott taħt studju. Meta clopidogrel bisulphate (bħal fil-prodott ta' Referenza) u l-baži ta' clopidogrel (bħal fil-prodott Test) ġew amministrati bħala doża singola lil voluntiera b'saħħithom fl-istudju, il-prodotti mediċinali kienu ttollerati tajjeb mingħajr episodju avvers serju għat-tnejn, u mingħajr ma giet osservata differenza rilevanti fil-profil ta' sigurtà tal-formolazzjoni tat-test u ta' referenza fir-rigward tan-numru u l-forma ta' episodji avversi.

L-Applikant sehaq ukoll li l-prodott ittestjat meta mqabbel mal-prodott ta' referenza Plavix, issodisfa l-kriterji ta' bijoekwivalenza fir-rigward tar-rata u l-firxa tal-assorbiment ta' clopidogrel.

B'mod generali, l-Applikant jishaq li l-pilloli ta' clopidogrel ta' 75 mg tiegħu għandhom kwalità u proporzjon benefiċċju/riskju adegwati u huma komparabbli mal-prodott ta' referenza. Huwa wkoll argumentat li fir-rigward ta' dan ta' hawn fuq, l-għażla tal-bażi ta' clopidogrel u l-iżvilupp tat-taħlita minn qabel ta' clopidogrel giet iġġustifikata għall-użu tagħha fil-formolazzjoni ġenerika. Il-bażi ta' clopidogrel magħzula holqot il-bżonn tal-użu ta' antiossidant li ma kienx ikkunsidrat ottimali. Madankollu, minhabba l-fatt li ma nstab l-ebda thassib ewlieni fir-rigward tal-kwalità tal-prodott u minhabba li l-użu tal-antiossidant ma ħoloqx thassib fir-rigward tas-sigurtà, is-CHMP aċċetta l-għażla tal-bażi ta' clopidogrel.

Is-CHMP qabel li l-għażla tal-Applikant għall-bażi ta' clopidogrel u konsegwentament l-użu ta' BHA kien spjegat b'mod suffiċjenti. Il-manifatturi tas-sustanza mediċinali u tal-prodott mediċinali ntwerew li huma kapaċi li jipproduċu prodott stabbli essenzjalment simili fl-effikaċja u s-sigurtà għall-prodott ta' referenza. Il-Pilloli Clopidogrel Teva ta' 75 mg miksijin b'Rita:

- huma stabbli meta mqabblin ma' clopidogrel bisulphate, li huwa sensitiv għal degradazzjoni idrolitika.
- huma bijoekwivalenti għall-prodott mediċinali clopidogrel bisulphate
- fil-fehma tas-CHMP, ma jvarjawx fir-rigward tal-karatteristiċi rilevanti tas-sigurtà. BHA hija preżenti f'ammonti iżgħar mill-ADI, li ġeneralment jiġi dedott mil-Livell ta' Ebda Effett tas-sustanza; għalhekk azzjoni jew effett bijoloġiku fuq il-pazjenti mhuwiex mistenni.

RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI POŻITTIVA

Billi

- l-għażla tal-Applikant għall-bażi ta' clopidogrel u konsegwentament l-użu ta' BHA gie spjegat b'mod suffiċjenti

- l-istrateġija ta' kontroll ġenerali biex tiżgura kwalità xierqa u riproducibbli tal-prodott ġiet iġġustifikata fir-rigward ta' maniġġ tal-massa viskuża tal-bażi ta' clopidogrel

- il-Pilloli bil-Bażi ta' Clopidogrel ta' 75 mg tal-Applikant għandhom kwalità u proporzjon ta' benefiċċju/riskju adegwati u huma kumparabbli mal-prodott ta' referenza

is-CHMP irrakkomanda illi tingħata l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq li għaliha, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali milhuqa waqt il-proċedura tal-grupp ta' Kordinament kif imsemmi fl-Anness III ta' din l-Opinjoni.

ANNEX III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali miksubin matul il-proċedura tal-grupp ta' Kordinament.