

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
República Checa	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CLOPIDOGREL ORION

O clopidogrel é um inibidor não competitivo do difosfato de adenosina (ADP), actuando nos receptores das plaquetas. O receptor de ADP, P2Y₁₂, que está acoplado à adenilato ciclase é o principal alvo do clopidogrel e resulta na inibição da activação e agregação plaquetárias e da activação do receptor Gp IIb/IIIa.

O clopidogrel está indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes que tenham sofrido um enfarte do miocárdio ou uma síndrome coronária aguda. O medicamento é formulado sob a forma de um comprimido de libertação imediata que contém 75 mg de clopidogrel.

O pedido foi submetido tendo como base jurídica o n.º 1 do artigo 10.º, bem como o n.º 3 do artigo 28.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

O medicamento de referência para o presente pedido de medicamento genérico é o Plavix (Clopidogrel, Hidrogenossulfato) 75 mg comprimidos revestidos por película. Em contraste com o medicamento de referência que contém o sal hidrogenossulfato, o medicamento genérico contém uma base de clopidogrel. Como a base de clopidogrel corresponde a uma massa viscosa e instável, o fármaco é estabilizado por meio de uma pré-mistura, que contém o antioxidante butil-hidroxi anisol (BHA).

Isto não foi considerado aceitável pelo Estado-Membro Interessado (EMI) que levantou objecções, uma vez que existem sais estáveis disponíveis, e considerou-se que a utilização da base de clopidogrel resulta numa exposição desnecessária dos doentes a um antioxidante. A questão foi remetida para o CMD(h), tendo o Estado-Membro de Referência (EMR) realizado uma avaliação. Dado que ao Dia 60 não se tinha atingido um acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP. O CHMP avaliou o dossiê e os dados disponíveis, incluindo as questões levantadas pelo EMI discordante.

- Questões de qualidade

O Requerente apresentou uma defesa contra a objecção de que não tinham sido considerados todos os sais possíveis. Argumentou-se que naquela altura, o potencial para desenvolver um sal com as propriedades farmacêuticas e farmacológicas adequadas, e livre de quaisquer questões posteriores em matéria de liberdade de uso, foi pesquisado de forma exaustiva na literatura. Tendo em conta a revisão da literatura, foram considerados os sais taurocolato, cloridrato, bromidrato e hidrogenossulfato e a base livre de clopidogrel.

Com base na informação apresentada, concluiu-se que os sais taurocolato, cloridrato, bromidrato e hidrogenossulfato de clopidogrel eram inadequados para o desenvolvimento do medicamento por várias razões. Embora a base livre de clopidogrel levantasse problemas a nível da conversão de um material instável, pegajoso e viscoso num material granulado, de fluxo livre e estável para uso em formulações, o Requerente escolheu a base livre de clopidogrel como a opção adequada para o desenvolvimento do medicamento.

Para ultrapassar os problemas decorrentes da utilização da base de clopidogrel, foi essencial convertê-la num material granulado de fluxo livre. Por conseguinte, considerou-se o desenvolvimento de uma pré-mistura com recurso a um veículo adequado. Pensou-se que a abordagem de pré-mistura contribuiria para a propriedade de fluxo da base de clopidogrel.

Sabe-se que o clopidogrel sofre hidrólise, formando uma impureza hidrolítica, i.e. uma impureza de ácido acético, que é um importante produto de degradação. Concluiu-se que o medicamento desenvolvido com a pré-mistura de clopidogrel era não higroscópico. Concluiu-se igualmente que a impureza de ácido acético (um importante produto de degradação) era controlada no clopidogrel comprimidos 75 mg do Requerente, em comparação com Plavix 75 mg (Bissulfato de Clopidogrel comprimidos 75 mg).

Com base nos dados disponibilizados, o Requerente defendeu que clopidogrel comprimidos 75 mg é estável em comparação com Plavix 75 mg (Bissulfato de Clopidogrel comprimidos 75 mg).

Além disso, o CHMP manifestou igualmente preocupações por não ter ficado demonstrado que os métodos de fabrico e de controlo de qualidade propostos possam garantir que não irá ocorrer uma deficiência grave a nível da qualidade do medicamento. Pediu-se, portanto, ao Requerente que demonstrasse que a estratégia global de controlo assegurava uma qualidade adequada e reproduzível do medicamento no que diz respeito ao manuseamento da massa viscosa de base de clopidogrel e que justificasse a ausência de especificações para a base de clopidogrel.

O Requerente explicou que para tornar exequível um melhor manuseamento, decidiu-se adicionar o excipiente BHA, o que por sua vez resultou numa pré-mistura de clopidogrel estável. Uma vez que devido à natureza da base não foi possível incorporar controlos de qualidade adequados para a base de clopidogrel no decorrer do processo, o Requerente tentou controlar a qualidade da base produzida assegurando a qualidade do composto intermédio.

O processo de fabrico foi validado com sucesso usando-se três lotes. Os resultados das análises dos lotes demonstraram uma qualidade consistente. A estratégia global de controlo para assegurar uma qualidade adequada e reproduzível do medicamento foi justificada no que diz respeito ao manuseamento da massa viscosa da base de clopidogrel e as especificações propostas para a base de clopidogrel são consideradas aceitáveis pelo CHMP.

O Requerente participou na reunião do CHMP de 17 de Fevereiro de 2010 com vista à apresentação de uma explicação oral, para apresentar a sua posição em relação à escolha da base de clopidogrel como substância activa, comparativamente aos sais de clopidogrel mais estáveis e para discutir igualmente a segurança da utilização de BHA a longo prazo.

O CHMP referiu que o principal objectivo da adição de BHA consistia em evitar a formação de radicais livres, bloqueando a via oxidativa, e o Requerente assegurou que tinha utilizado o nível mais baixo possível. Em conclusão, o CHMP concordou que, embora não se possa considerar que a escolha da base de clopidogrel seja o ideal, a utilização de BHA e o processo de fabrico não constituem um potencial risco grave para a saúde pública.

- Questões clínicas

A utilização da base de clopidogrel instável como substância activa requer a utilização de butil-hidroxil anisol (BHA), um composto antioxidante, para a estabilização. Os membros do CHMP que levantaram objecções defenderam que, de acordo com a norma orientadora sobre excipientes incluída no dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) e com a nota de orientação sobre a inclusão de conservantes antioxidantes e anti-microbianos em medicamentos (CPMP/CVMP/QWP/115/95), a utilização de antioxidantes deve ser evitada sempre que possível. Além disso, os membros do CHMP que levantaram objecções realçaram que, em ambas as normas orientadoras, também se afirma que os antioxidantes não devem ser utilizados para disfarçar medicamentos mal formulados.

O Requerente abordou a segurança a longo prazo de BHA na explicação oral perante o CHMP a 17 de Fevereiro de 2010, fazendo referência à Dose Diária Admissível (DDA), uma estimativa da quantidade de BHA que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida sem risco considerável para a saúde. O Requerente explicou que a quantidade de BHA presente nos comprimidos de clopidogrel não ultrapassava 0,75 % da sua DDA e defendeu que se tratava de uma quantidade negligenciável.

Além disso, BHA é um aditivo alimentar (E 320) aprovado e amplamente utilizado na União Europeia. Portanto, o CHMP considerou que o antioxidante BHA escolhido e a concentração à qual é utilizado são aceitáveis, do ponto de vista da segurança.

No estudo de bioequivalência, foram comunicados 19 eventos adversos por 13 indivíduos. Em três dos 19 eventos adversos não foi necessária qualquer intervenção médica. Dos 19 eventos adversos observados, 14 ocorreram com o medicamento de referência e 5 com o medicamento testado. Quando se administrou

bissulfato de clopidogrel (como no medicamento de referência) e base de clopidogrel (como no medicamento testado) numa dose única em voluntários saudáveis neste estudo, os medicamentos foram bem tolerados sem a ocorrência de eventos adversos graves e não foram observadas diferenças relevantes a nível dos perfis de segurança da formulação de referência e da formulação testada no que diz respeito ao número e padrão de eventos adversos.

O Requerente reivindicou igualmente que o medicamento testado, quando comparado com o medicamento de referência Plavix, satisfaz os critérios de bioequivalência no que diz respeito à taxa e extensão da absorção do clopidogrel.

Em geral, o Requerente reivindicou que clopidogrel comprimidos 75 mg possui uma qualidade e um perfil de benefício/risco adequados e é comparável ao medicamento de referência. O Requerente argumentou igualmente que, com base no que foi acima referido, a escolha da base de clopidogrel e o desenvolvimento da pré-mistura de clopidogrel fora justificada para utilização na formulação genérica. A base de clopidogrel escolhida requer a utilização de um antioxidante que não foi considerado ideal. Contudo, tendo em conta que não foram identificadas preocupações importantes relativamente à qualidade do medicamento e que a utilização do antioxidante não constitui uma preocupação relativa à segurança, o CHMP aceitou a escolha da base de clopidogrel.

O CHMP concordou que a escolha da base de clopidogrel pelo Requerente e a consequente utilização de BHA foram suficientemente explicadas. Ficou demonstrado que o fármaco e o fabricante do medicamento são capazes de produzir um medicamento estável essencialmente semelhante em eficácia e segurança ao medicamento de referência. Clopidogrel Orion 75 mg comprimidos revestidos por película:

- é estável em comparação com o bissulfato de clopidogrel, que é sensível à degradação hidrolítica,
- é bioequivalente ao medicamento de referência, bissulfato de clopidogrel,
- na opinião do CHMP, não difere no que respeita às propriedades de segurança relevantes. BHA está presente em quantidades inferiores à DDA, que é geralmente determinada a partir do nível sem efeitos adversos da substância; portanto não se prevê uma acção ou efeito biológico nos doentes.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

Considerando que,

- a escolha da base de clopidogrel pelo Requerente e a consequente utilização de BHA foram suficientemente explicadas,
- a estratégia global de controlo para assegurar uma qualidade adequada e reproduzível do medicamento foi justificada no que diz respeito ao manuseamento da massa viscosa da base de clopidogrel,
- os comprimidos de 75 mg de base de clopidogrel do Requerente possuem uma qualidade e um perfil de benefício/risco adequados e são comparáveis ao medicamento de referência,

O CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem tal como nas versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do presente Parecer.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.