

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, SOLICITANTUL ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul – denumirea, adresa societății comerciale</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Cehă	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Danemarca	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Finlanda	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Germania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Letonia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Lituania	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Norvegia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Republica Slovacia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală
Suedia	Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finland	Clopidogrel Orion	75 mg	Comprimat filmat	Orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU CLOPIDOGREL ORION ȘI DENUMIRILE ASOCIATE

Clopidogrel este un inhibitor non-competitiv al adenozei difosfat (ADP) la nivelul receptorilor trombocitari. Receptorul ADP cuplat cu adenilat-ciclaza P2Y₁₂ este ținta principală a clopidogrelului și determină inhibarea activării plachetare, a agregării plachetare și a activării receptorilor Gp IIb/IIIa.

Clopidogrel este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți care suferă de infarct miocardic sau de sindrom coronarian acut. Produsul este preparat sub formă de comprimate cu eliberare imediată conținând 75 mg clopidogrel.

Temeiul juridic în baza căruia a fost înaintată cererea este articolul 10 alineatul (1) coroborat cu articolul 28 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare.

Produsul medicamentos de referință pentru această cerere generică este Plavix (Clopidogrel hidrogensulfat) 75 mg comprimate filmate. Spre deosebire de produsul de referință care conține sarea hidrogensulfat, produsul generic conține o bază de clopidogrel. Deoarece baza de clopidogrel corespunde unei mase vâskoase și instabile, substanța medicamentoasă este stabilizată prin intermediul unui premix, care conține antioxidantul hidroxianisol butilat (BHA).

Acest lucru nu a fost considerat acceptabil de către statul membru în cauză (SMC) care a emis obiecții, întrucât sunt disponibile săruri stabile și s-a considerat că utilizarea bazei de clopidogrel cauzează o expunere inutilă a pacienților la un antioxidant. În acest sens, a fost sesizat CMD(h) și o evaluare a fost efectuată de statul membru de referință (SMR). Întrucât nu s-a ajuns la niciun acord în ziua 60, procedura a fost deferită CHMP. CHMP a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv problemele ridicate de SMC care a emis obiecții.

- Aspecte de calitate

Solicitantul a respins obiecția, susținând că nu au fost luate în considerare toate sărurile posibile. S-a argumentat că, la acea vreme, potențialul de dezvoltare a unei sări cu proprietăți farmaceutice și farmacologice adecvate, fără probleme ulterioare legate de libertatea de operare (FTO), era documentat în profunzime în literatura de specialitate. Luând în considerare studiul literaturii de specialitate, au fost avute în vedere sărurile taurocolat, clorhidrat, bromhidrat și hidrogensulfat, precum și baza liberă de clopidogrel.

Pe baza informațiilor prezentate, sărurile taurocolat, clorhidrat, bromhidrat și hidrogensulfat ale clopidogrelului au fost considerate inadecvate pentru dezvoltarea produsului din diferite motive. Deși baza liberă de clopidogrel a prezentat dificultăți legate de convertirea unei substanțe cu caracter instabil, vâscos și lipicios într-un material granular, cu curgere liberă și stabil care să fie utilizat în preparate, solicitantul a ales baza liberă de clopidogrel drept candidat adecvat pentru dezvoltarea produsului.

Pentru a învinge dificultățile legate de utilizarea bazei de clopidogrel, a fost esențială convertirea acesteia într-un material granular și cu curgere liberă. Prin urmare, a fost avută în vedere dezvoltarea unui premix prin intermediul unui vehicul adecvat. Abordarea premixului a fost considerată utilă pentru proprietățile de curgere ale bazei de clopidogrel.

Este cunoscut faptul că clopidogrel hidrolizează și formează o impuritate hidrolitică, respectiv, o impuritate de tip acid acetic, care este un degradant major. Produsul dezvoltat cu premixul de clopidogrel a fost considerat nehidrosopic. S-a constatat că impuritatea de tip acid acetic (un degradant major) este controlată în comprimatele de clopidogrel 75 mg ale solicitantului comparativ cu Plavix 75 mg (comprimat de Clopidogrel bisulfat 75 mg).

Pe baza datelor prezentate, solicitantul a susținut că, în comparație cu Plavix 75 mg (comprimate de Clopidogrel bisulfat 75 mg), comprimatele de clopidogrel 75 mg sunt stabile.

În plus, un alt motiv de îngrijorare al CHMP a fost faptul că nu s-a demonstrat că metodele propuse de producție și control al calității vor putea garanta că nu va apărea o deficiență majoră în calitatea produsului. Prin urmare, solicitantului i s-a cerut să justifice că strategia generală de control asigură o calitate adecvată și reproductibilă a produsului în ceea ce privește manipularea masei vâscoase a bazei de clopidogrel, precum și justificări privind absența specificațiilor pentru baza de clopidogrel.

Solicitantul a explicat că pentru a permite o mai bună manipulare, s-a decis adăugarea excipientului BHA, care, la rândul său, a condus la un premix stabil de clopidogrel. Întrucât natura bazei face imposibilă includerea unor controale de calitate corespunzătoare în cadrul procesului pentru baza de clopidogrel, solicitantul a încercat să controleze calitatea bazei produse asigurând calitatea produsului intermediar.

Procesul de fabricare a fost validat cu succes prin utilizarea a trei loturi. Rezultatele analizei loturilor au demonstrat o calitate omogenă. Strategia generală de control pentru a asigura o calitate adecvată și reproductibilă a produsului a fost justificată în ceea ce privește manipularea masei vâscoase a bazei de clopidogrel, iar specificațiile propuse pentru baza de clopidogrel sunt considerate acceptabile de către CHMP.

Solicitantul a participat la reuniunea CHMP pentru o explicație verbală la 17 februarie 2010 pentru a-și prezenta poziția în legătură cu alegerea bazei de clopidogrel ca substanță activă comparativ cu sărurile mai stabile de clopidogrel, precum și pentru a discuta siguranța utilizării pe termen lung a BHA.

CHMP a remarcat că scopul principal al adăugării BHA a fost de a preveni inițierea radicalilor liberi prin blocarea căii oxidative și a fost asigurat de solicitant că s-a utilizat o concentrație cât mai scăzută. În concluzie, CHMP a fost de acord că, deși alegerea bazei de clopidogrel nu este considerată optimă, utilizarea BHA și procesul de fabricare nu prezintă un risc potențial grav pentru sănătatea publică.

- Aspecte clinice

Utilizarea bazei instabile de clopidogrel ca substanță activă a necesitat utilizarea antioxidantului hidroxilanisol butilat (BHA) pentru stabilizare. Membrii CHMP care au emis obiecții au argumentat că, potrivit Ghidului privind excipienții din dosarul cererii de autorizare de punere pe piață a unui produs medicamentos (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) și Notei pentru orientări privind includerea antioxidantilor și conservanților antimicrobieni în produsele medicamentoase (CPMP/CVMP/QWP/115/95), utilizarea antioxidantilor trebuie evitată ori de câte ori este posibil. De asemenea, membrii CHMP care au emis obiecții au arătat că, în ambele ghiduri, se menționează și că antioxidantii nu trebuie utilizați pentru a masca produse preparate necorespunzător.

Solicitantul a abordat subiectul siguranței pe termen lung a BHA în cadrul explicației verbale în fața CHMP la 17 februarie 2010, făcând referire la doza zilnică acceptabilă (ADI), o estimare a cantității de BHA care poate fi ingerată zilnic de-a lungul vieții fără a prezenta un risc considerabil pentru sănătate. Solicitantul a explicat că nivelul de BHA din comprimatele de clopidogrel nu este mai mare de 0,75% din ADI, ceea ce s-a considerat a fi neglijabil.

De asemenea, BHA este un aditiv alimentar (E 320) aprobat și utilizat pe scară largă în Uniunea Europeană. Prin urmare, antioxidantul ales, BHA, și concentrația în care este utilizat au fost considerate acceptabile de către CHMP, din punctul de vedere al siguranței.

În cadrul studiului de bioechivalență, 19 reacții adverse au fost raportate în total de către 13 subiecți. Trei dintre cele nouăsprezece reacții adverse nu au necesitat intervenție medicală. Din 19 reacții adverse observate, 14 au apărut la produsul de referință și 5 la produsul de test. Când clopidogrel bisulfat (formula produsului de referință) și baza de clopidogrel (formula produsului de test) au fost administrate sub forma unei doze unice la voluntari sănătoși în cadrul acestui studiu, produsele medicamentoase au fost bine tolerate, fără reacții adverse grave la niciunul dintre ele, și nu s-au observat diferențe relevante între profilurile de siguranță ale formulei de test și celei de referință în ceea ce privește numărul și tiparul reacțiilor adverse.

Solicitantul a susținut, de asemenea, că produsul de test, în urma comparației cu produsul de referință Plavix, întrunește criteriile de bioechivalență în ceea ce privește rata și gradul de absorbție a clopidogrelului.

Solicitantul susține că, în general, comprimatele sale de clopidogrel 75 mg au o calitate și un raport risc/beneficiu adecvate și sunt comparabile cu produsul de referință. De asemenea, se argumentează că, având în vedere cele de mai sus, selectarea bazei de clopidogrel și dezvoltarea premixului de clopidogrel au fost justificate în vederea utilizării pentru formula generică. Baza selectată de clopidogrel a necesitat utilizarea unui antioxidant care nu era considerat optim. Totuși, având în vedere faptul că nu s-au constatat motive de îngrijorare majore legate de calitatea produsului și că utilizarea antioxidantului nu a prezentat un risc pentru siguranță, CHMP a acceptat alegerea bazei de clopidogrel.

CHMP a fost de acord că alegerea de către solicitant a bazei de clopidogrel și utilizarea în consecință a BHA au fost suficient explicate. Producătorul substanței medicamentoase și producătorul medicamentului au demonstrat că sunt capabili să fabrice un produs stabil, esențialmente similar ca eficacitate și siguranță cu produsul de referință. Clopidogrel Orion 75 mg comprimate filmate:

- este stabil în comparație cu clopidogrel bisulfat, care este sensibil la degradarea hidrolitică.
- este bioechivalent cu produsul de referință, clopidogrel bisulfat
- în opinia CHMP, nu diferă în ceea ce privește proprietățile relevante pentru siguranță. BHA este prezent în cantități mai mici decât doza ADI, care este, în general, dedusă din concentrația fără efecte a substanței; prin urmare, nu se preconizează o acțiune sau un efect biologic asupra pacienților.

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

Întrucât

- alegerea de către solicitant a bazei de clopidogrel și utilizarea în consecință a BHA au fost suficient explicate
- strategia generală de control pentru a asigura o calitate adecvată și reproductibilă a produsului a fost justificată în ceea ce privește manipularea masei vâskoase a bazei de clopidogrel
- comprimatele de clopidogrel bază 75 mg ale solicitantului au o calitate și un raport risc/beneficiu adecvate și sunt comparabile cu produsul de referință

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III la prezentul aviz.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul în vigoare reprezintă versiunile finale obținute în urma procedurii Grupului de coordonare.