

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за *Glimepirida Parke-Davis* и сродни имена (вж. Приложение I)

Глимепирид е сулфонилуреен антихипергликемичен агент от второ поколение, използван при пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролиран само чрез диета и двигателен режим, или в комбинация с инсулин при пациенти, при който диетата и двигателният режим плюс антихипергликемична терапия не успяват да контролират кръвната захар. Глимепирид е разрешен за употреба в ЕС от 1996 г. Заявителят е внесъл заявление за разрешаване за употреба за *Glimepirida Parke-Davis* на базата на твърдения за съществена подобност към намиращ се на пазара референтен продукт. Поради това заявителят е провел само изискваните проучвания за биоеквивалентност. Въпреки това са възникнали опасения относно доказателството за биоеквивалентност, като се има предвид проучването, направено с 1 mg таблетка, което е недостатъчно да представи доказателство за биоеквивалентност за по-високите концентрации, тъй като проучванията за биоеквивалентност за вещества с ниска разтворимост следва да се провеждат с най-високата концентрация съгласно Ръководството за изследване на биоеквивалентност на CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), освен ако активното вещество е силно разтворимо или ако има причини, свързани с безопасността/поносимостта.

През юни 2012 г. е започната е процедура съгласно член 29, параграф 4. CHMP оценява отворено, рандомизирано, сравнително проучване за биоеквивалентност за глимепирид 1 mg таблетки на гладно и основанията на заявителя за дизайна на проучването.

Заявителят заявява, че при изготвянето на дизайна на проучването за биоеквивалентност са взети под внимание етичните съображения, свързани с риск от хипогликемия при здрави възрастни. След преглед на наличната литература заявителят заключава, че проучванията на гладно, включващи глимепирид, изглежда са свързани със значителен риск от хипогликемия, дори с доза от 1 mg. Впоследствие заявителят проучва допустимостта за провеждане на проучване, използвайки таблетка от 1 mg, за да избегне проучвания с използване на по-високи концентрации. Заявителят изследва разтворимостта на лекарственото вещество в границите на физиологичното pH и потвърждава много ниската разтворимост на глимепирид. При толкова ниска степен на разтворимост заявителят счита, че дори концентрация от 1 mg притежава достатъчна чувствителност за откриване на разлики в лекарствените форми. Заявителят също така счита, че наблюдаваният спад в разтворимостта на лекарството би могъл да се отдаде на единствено на присъщите свойства на глимепирид, а не на разликите в лекарствените форми. По отношение на големината на частиците на веществото в лекарството, заявителят посочва, че е използвана степен на микронизация на глимепирид, гарантирайки по този начин, че 95 % от частиците са под 10µm и 50 % от частиците са под 4µm. Заявителят също така посочва, че предложените таблетки се разработват като сходни лекарствени форми. В резултат на това всички концентрации на таблетките имат еднакво средно тегло (170 mg) и еднакъв количествен и качествен състав по отношение на функционалните помощни вещества с изключение на малки разлики в количеството на пълнителя лактозен монохидрат, използван пропорционално за компенсиране на разликите в съдържанието на активното вещество (по-малко от 5 % от общото тегло на таблетката), дължащи се на видовете концентрации на таблетките. Това предполага, че съставът на различните концентрации ще има сходно въздействие върху *in vivo* абсорбцията. Накрая заявителят посочва, че глимепирид проявява линейни фармакокинетични свойства.

CHMP оценява обосновките на заявителя и се съгласява, че глимепирид е свързан с висок риск от хипогликемични реакции, особено при здрави лица, включително при най-ниската доза от 1 mg. CHMP също направи преглед и на биофармацевтичните данни и се съгласява, че предложеният и референтният продукт имат сходни профили на разтваряне при сравняване на концентрация от 1 mg и от 4 mg поотделно. CHMP счита, че проучванията за разтворимост потвърждават, че ниската разтворимост на глимепирид е свързана с лекарственото вещество, а не с лекарствената форма, и че за всички концентрации на предложения продукт са налице сходни качествени и количествени състави, водещи до сходна *in vivo* абсорбция. CHMP обръща внимание също така на факта, че големината на частиците на активното вещество се контролира, за да бъде гарантирана. Следователно CHMP е на мнение, че разлики между различните концентрации по отношение на степента на отделяне на лекарството *in vivo* са много малко вероятни. По отношение на риска от непълно разтваряне, CHMP счита, че тестови и референтни форми проявяват сходно поведение, показвайки сходен риск за всички лекарствени форми. Освен това фракцията на абсорбирания глимепирид постоянно се описва като независима от дозата и близка до 100 %, което се потвърждава от бързата и пълна резорбция от стомашно-чревния тракт с линейно повишаване на *C_{max}* и AUC. Поради това CHMP счита, че резорбцията не е зависима и ограничена от разтваряне на лекарството *in vivo* и че ниската разтворимост на глимепирид не възпрепятства даването на право на отказ за концентрации от 2, 3 и 4 mg.

В заключение CHMP счита, че изключителните условия, свързани с безопасността, посочени в Ръководството за изследване на биоеквивалентност (Guideline on the Investigation of Bioequivalence), са приложими конкретно за това заявление въпреки препоръките, че проучвания за биоеквивалентност следва да се провеждат с най-големите концентрации за вещества с ниска разтворимост. Поради това CHMP счита, че провеждането на проучване за биоеквивалентност, като се използва концентрация от 1 mg, е допустимо и подходящо, за да демонстрира биоеквивалентност между тестова и референтна форма, като същевременно се гарантира безопасността на лицата в проучването. CHMP счита също така, че представените биофармацевтични и фармакокинетични данни потвърждават подходящата чувствителност на биоаналитичния метод и освен това подкрепят допустимостта на поисканото право на отказ за концентрации от 2, 3 и 4 mg. CHMP счита, че предвид биофармацевтичните характеристики на тази лекарствена форма на глимепирид, не се очаква допълнително проучване за биоеквивалентност с използване на доза от 4 mg да даде значително по-добър коефициент на дискриминанта между различните лекарствени форми и следователно, предвид риска от хипогликемия, такова проучване би било ненужно и неприемливо от етична гледна точка.

Поради това CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск за Glimepirida Parke-Davis и сродни имена е благоприятно.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- CHMP е направил преглед на наличните данни и обосновки, предоставени от заявителя,
- CHMP счита, че проведеното проучване за биоеквивалентност е подходящо, за да се демонстрира биоеквивалентност между предложения и референтния продукт,
- CHMP счита, че поисканото право на отказ за концентрации от 2, 3 и 4 mg е приемливо,

CHMP препоръчва издаване на разрешения за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съобразно окончателните

варианти, приети в рамките на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за Glimepirida Parke-Davis и сродни имена (вж. Приложение I).