

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Glimepirida Parke-Davis a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Glimepirid je sulfonylureová antihyperglykemická látka používaná u pacientů s diabetem mellitem typu 2 nedostatečně zvládaným samotnou dietou a cvičením nebo v kombinaci s inzulínem u pacientů, u kterých dieta a cvičení v kombinaci s perorální antihyperglykemickou léčbou selhaly v kontrole krevní glukózy. Glimepirid je registrován v Evropské unii (EU) od roku 1996. Žadatel předložil žádost o udělení rozhodnutí o registraci přípravku Glimepirida Parke-Davis na základě prohlášení o základní podobnosti s registrovaným léčivým přípravkem. Žadatel proto provedl pouze požadované studie bioekvivalence. Pokud jde o důkaz bioekvivalence, byly s ohledem na studii provedenou s 1mg tabletou vzneseny obavy týkající se nedostatečnosti studie ve smyslu poskytnutí důkazů o bioekvivalenci přípravku vyšší síly vzhledem k tomu, že studie bioekvivalence látek s nízkou rozpustností by měly být v souladu s *Pokyny pro zkoumání bioekvivalence* výboru CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1 / COR) provedeny s přípravky nejvyšší síly, pokud není léčivá látka vysoce rozpustná nebo existují důvody týkající se bezpečnosti a snášenlivosti.

Z výše uvedeného důvodu byl v červnu 2012 zahájen postup podle čl. 29 odst. 4. Výbor CHMP vyhodnotil otevřenou, randomizovanou, srovnávací studii biologické dostupnosti tablet glimepiridu o síle 1 mg za podmínek nalačno a odůvodnění předložené žadatelem ohledně návrhu studie.

Žadatel uvedl, že při návrhu studie bioekvivalence jsou zohledněny etické otázky související s rizikem rozvoje hypoglykémie u zdravých dospělých. Na základě vyhodnocení dostupné literatury dospěl žadatel k závěru, že studie glimepiridu nalačno jsou spojeny s výrazným rizikem rozvoje hypoglykémie i s použitím dávky 1 mg. Žadatel následně zkoumal přijatelnost provedení studie s použitím tablet o síle 1 mg s ohledem na zproštění povinnosti provést studie s přípravkem o vyšší síle. Žadatel zkoumal rozpustnost léčivé látky v rozmezí fyziologického pH a potvrdil velmi nízkou rozpustnost glimepiridu. S ohledem na tak nízkou míru rozpustnosti byl žadatel toho názoru, že i síla přípravku 1 mg má dostatečnou citlivost pro zjištění rozdílů mezi lékovými formami. Žadatel rovněž dospěl k závěru, že pozorované snížené rozpouštění léku lze připsat pouze vlastním charakteristikám glimepiridu, nikoliv rozdílům mezi lékovými formami. S ohledem na velikost částic léčivé látky žadatel uvedl, že byl použit mikronizovaný stupeň glimepiridu, což zajišťuje, že 95 % částic je menších než 10 µm a 50 % částic je menších než 4 µm. Žadatel rovněž uvedl, že navrhované tablety jsou vyvinuty jako identické lékové formy. V důsledku toho mají tablety o všech různých silách stejnou průměrnou hmotnost (170 mg) a identické kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o funkční pomocné látky, přičemž výjimku tvoří nepatrné rozdíly v množství výplňového monohydrátu laktózy, který se poměrným způsobem používá ke kompenzaci rozdílů v obsahu léčivé látky (méně než 5 % celkové hmotnosti tablety), jež souvisejí s dostupností řady tablet o různých silách. Z toho vyplývá, že složení různých sil přípravků bude mít stejný vliv na vstřebávání *in vivo*. Žadatel rovněž uvedl, že glimepirid vykazuje lineární farmakokinetické vlastnosti.

Výbor CHMP vyhodnotil odůvodnění předložené žadatelem a shodl se na tom, že je glimepirid spojen s rizikem rozvoje hypoglykemických reakcí především u zdravých subjektů, včetně nejnižší dávky 1 mg. Výbor CHMP rovněž vyhodnotil biofarmakologické údaje a dospěl k závěru, že navrhované a referenční přípravky mají podobný profil rozpustnosti, pokud jsou srovnávány 1mg a 4mg síly přípravků odděleně. Výbor CHMP usoudil, že studie rozpustnosti potvrdily skutečnost, že nízká rozpustnost glimepiridu souvisí s léčivou látkou, nikoliv s lékovou formou, a že všechny síly

navrhovaného přípravku mají podobné kvalitativní a kvantitativní složení, což vede k obdobnému vstřebávání *in vivo*. Výbor CHMP rovněž považoval za příznivou skutečnost, že velikost částic léčivé látky je kontrolována. Výbor CHMP proto zastával stanovisko, že rozdíly mezi různými silami přípravku s ohledem na míru uvolňování léku *in vivo* jsou vysoce nepravděpodobné. S ohledem na riziko neúplného rozpuštění byl výbor CHMP toho názoru, že zkoumaná a referenční léková forma mají podobnou účinnost, z čehož vyplývá podobné riziko pro všechny lékové formy. Vstřebaná frakce glimepiridu je jednoznačně popsána jako nezávislá na dávce a téměř 100%, jak je patrné z rychlé a úplné absorpce z gastrointestinálního traktu s lineárním nárůstem hodnoty C_{max} a AUC. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že vstřebávání není závislé nebo omezené rozpouštěním léku *in vivo* a že nízká rozpustnost glimepiridu není překážkou pro upuštění od studií bioekvivalence pro síly přípravku 2, 3 a 4 mg.

Výbor CHMP nakonec dospěl k závěru, že se na tento konkrétní případ uplatní v souvislosti s bezpečností výjimečné podmínky podle *Pokynů pro zkoumání bioekvivalence*, přestože je doporučeno, že by se studie bioekvivalence látek s nízkou rozpustností měly provádět s přípravky nejvyšší síly. Výbor CHMP proto usoudil, že provedené studie bioekvivalence nalačno s použitím síly přípravku 1 mg byly přijatelné a dostatečné pro průkaz bioekvivalence zkoumané a referenční lékové formy za současného zajištění bezpečnosti subjektů ve studii. Výbor CHMP rovněž usoudil, že předložené biofarmakologické a farmakokinetické údaje potvrdily dostatečnou citlivost bioanalytických metod a dále podpořily přijatelnost požadovaného upuštění od studií bioekvivalence pro síly přípravku 2, 3 a 4 mg. Výbor CHMP zastával stanovisko, že další studie bioekvivalence s použitím dávky 4 mg by vzhledem k biofarmakologickým vlastnostem této lékové formy glimepiridu pravděpodobně neměla významně větší diskriminační sílu, pokud jde o rozlišování mezi různými lékovými formami, a že taková studie by proto byla nepotřebná a eticky nepřijatelná s ohledem na riziko rozvoje hypoglykémie.

Výbor CHMP byl tedy toho názoru, že poměr přínosů a rizik je u přípravku Glimepirida Parke-Davis a přípravků souvisejících názvů příznivý.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vyhodnotil dostupné údaje a odůvodnění předložené žadatelem,
- výbor CHMP považoval provedenou studii bioekvivalence za přiměřenou s ohledem na průkaz bioekvivalence mezi navrženým a referenčním léčivým přípravkem,
- výbor CHMP považoval požadované upuštění od studií bioekvivalence pro sílu přípravku 2, 3 a 4 mg za přijatelné,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Glimepirida Parke-Davis a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.