

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen favorable

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Glimепirida Parke-Davis y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

La glimepirida es un agente antihiper glucémico constituido por una sulfonilurea de segunda generación, utilizado en pacientes cuya diabetes mellitus de tipo 2 no puede ser controlada suficientemente ni por la dieta ni por el ejercicio físico; se utiliza en monoterapia o en combinación con insulina en pacientes en los que la dieta y el ejercicio físico, conjuntamente con la terapia antihiper glucémica administrada por vía oral, no han logrado controlar la glucosa en sangre. El solicitante presentó una solicitud de autorización de comercialización para Glimепirida Parke-Davis, alegando la existencia de una esencial similitud con el medicamento de referencia comercializado. Por consiguiente, el solicitante realizó únicamente los estudios necesarios para demostrar la bioequivalencia. No obstante, se plantearon dudas en relación con las pruebas de bioequivalencia, por cuanto el estudio realizado con comprimidos de 1 mg se consideró insuficiente para aportar pruebas de bioequivalencia en relación con dosis más elevadas, ya que los estudios de bioequivalencia relativos a sustancias con baja solubilidad deben realizarse utilizando la dosis más elevada, de conformidad con las directrices fijadas en el documento Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr) del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), salvo que el principio activo sea elevadamente soluble o se aduzcan razones de seguridad o tolerabilidad. Por consiguiente, en junio de 2012 se incoó un procedimiento con arreglo al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.

El CHMP evaluó el estudio sobre biodisponibilidad abierto, aleatorio y comparativo de glimepirida en comprimidos de 1 mg en ayunas y las justificaciones presentadas por el solicitante en relación con el diseño del estudio.

El solicitante declaró que, en el momento de concebir el estudio de bioequivalencia, había tenido en cuenta las inquietudes éticas suscitadas por el riesgo de hipoglucemia en adultos sanos. Tras revisar la bibliografía disponible, el solicitante concluyó que los estudios en ayunas relativos a la glimepirida parecían revelar asociación con un riesgo considerable de hipoglucemia, incluso en dosis de 1 mg. Posteriormente, el solicitante consideró el grado de aceptabilidad de un estudio efectuado con comprimidos dosificados en 1 mg a fin de obtener una exención respecto a los estudios que utilizan dosis más elevadas. El solicitante estudió la solubilidad del fármaco en el conjunto de valores del pH de intervalo fisiológico y confirmó la muy baja solubilidad de la glimepirida. Con un índice tan bajo de disolución, el solicitante consideró que incluso la dosis de 1 mg es suficientemente sensible para detectar diferencias en la formulación. El solicitante consideró igualmente que la disminución observada en la disolución del fármaco podía atribuirse enteramente a las características inherentes de la glimepirida y no a las diferencias de formulación. En relación con el tamaño de las partículas del fármaco, el solicitante manifestó que se utiliza un grado micronizado de glimepirida, lo que asegura que el 95 % de las partículas son inferiores a 10 μm y que el 50 % de las partículas son inferiores a 4 μm . El solicitante declaró, asimismo, que los comprimidos propuestos se elaboran como formulaciones semejantes. Como resultado, todas las dosis del comprimido tienen el mismo peso promedio (170 mg) e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en términos de excipientes funcionales, con la excepción de pequeñas diferencias en la cantidad del relleno de lactosa monohidrato, que se utiliza para compensar las diferencias en el contenido activo (menos del 5% del total del peso del comprimido) resultantes de las distintas dosis. Esto implica que la composición de

las diferentes dosis tendrá los mismos efectos en la absorción in vivo. Por último, el solicitante declaró que la glimepirida presenta propiedades farmacocinéticas lineales.

El CHMP evaluó las justificaciones del solicitante y reconoció que la glimepirida está asociada al riesgo de reacciones hipoglucémicas, en particular en sujetos sanos, incluso en la dosis más baja de 1 mg. El CHMP examinó, asimismo, los datos biofarmacéuticos y convino en que el medicamento propuesto y el de referencia tienen perfiles de disolución similares, cuando se comparan por separado las dosis de 1 mg y 4 mg. El CHMP consideró que los estudios de disolución confirmaban que la baja disolución de la glimepirida guarda relación con el fármaco y no con la formulación, y que todas las dosis del medicamento propuesto presentan la misma composición cualitativa y cuantitativa, con una absorción in vivo similar. El CHMP consideró, además, tranquilizador el hecho de que el tamaño de las partículas del principio activo esté controlado. Por consiguiente, en opinión del CHMP, es muy improbable que existan diferencias entre las diversas dosis con respecto a la frecuencia de liberación in vivo del medicamento. En lo que atañe al riesgo de disolución incompleta, el CHMP consideró que las formulaciones del medicamento examinado y las del medicamento de referencia presentaban rendimientos similares, lo que indica un riesgo similar para todas las formulaciones. Además, la fracción de glimepirida absorbida se describe coherentemente como no dosis-dependiente y cercana al 100 %, como demuestra la absorción rápida y completa en el tracto gastro-intestinal, con un aumento lineal en la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (ABC). Por tanto, el CHMP estimó que la absorción ni es dependiente ni se ve limitada por la disolución del fármaco in vivo y que la baja solubilidad de la glimepirida no impide que se conceda una bioexención para las dosis de 2, 3 y 4 mg.

En conclusión, en opinión del CHMP, las condiciones excepcionales relativas a la seguridad mencionadas en el documento «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» son aplicables a esta solicitud en particular, pese a la recomendación de que los estudios de bioequivalencia se lleven a cabo utilizando la dosis más alta para las sustancias de baja solubilidad. Por lo tanto, el CHMP consideró que el estudio de bioequivalencia efectuado en ayunas que utilizaba la dosis de 1 mg demostraba de manera aceptable y adecuada la bioequivalencia entre las formulaciones del medicamento examinado y las del medicamento de referencia, a la vez que garantizaba la seguridad de los sujetos incluidos en el estudio. El CHMP también consideró que los datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos presentados confirmaban la adecuada sensibilidad del método bioanalítico y reforzaba la aceptabilidad de la bioexención solicitada para las dosis de 2, 3 y 4 mg. El CHMP consideró que no podía anticiparse que un estudio suplementario de bioequivalencia con la dosis de 4 mg demostrase una capacidad de discriminación considerablemente mayor entre las diversas formulaciones, dadas las características biofarmacéuticas de esta formulación de glimepirida, y que, por tanto, dicho estudio sería innecesario e inaceptable desde el punto de vista ético, dado el riesgo de hipoglucemia.

Por consiguiente, el CHMP consideró que la relación entre riesgos y beneficios de Glimepirida Parke-Davis y denominaciones asociadas es favorable.

Motivos del dictamen favorable

Considerando que:

- el CHMP analizó los datos disponibles y las justificaciones presentadas por el solicitante,
- el CHMP consideró que el estudio de bioequivalencia realizado es adecuado para demostrar la bioequivalencia entre el medicamento propuesto y el medicamento de referencia,
- el CHMP consideró aceptable la bioexención solicitada para las dosis de 2, 3 y 4 mg, el CHMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización.

El resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto se mantienen idénticos a las versiones finales de que dispuso el grupo de coordinación en el transcurso del procedimiento, como se menciona en el Anexo III de la documentación de Glimepirida Parke-Davis y denominaciones asociadas (véase Anexo I).