

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Glimepirida Parke-Davise ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Glimepiriid on teise põlvkonna sulfonüüluurearavimi tüüpi hüperglükeemiaravim, mida kasutatakse II tüüpi diabeediga patsientidel, kelle vere glükoosisisaldust ei saa rahuldavalt reguleerida üksnes dieedi ja füüsilise koormusega, samuti koos insuliiniga patsientidel, kellel vere glükoosisisaldus ei allu ravile dieedi, füüsilise koormuse ja suukaudse hüperglükeemiaraviga. Glimepiriidil on Euroopa Liidus müügiluba alates 1996. aastast. Taotleja esitas müügiloa taotluse Glimepirida Parke-Davise jaoks, mille aluseks oli olemuslik sarnasus turustatava võrdlusravimiga. Seetõttu korraldas taotleja üksnes nõutud bioekvivalentsusuuringud. Bioekvivalentsuse tõendamine oli siiski problemaatiline. 1 mg tablettide uuringut ei peetud suuremate tugevuste bioekvivalentsuse tõendamisel piisavaks, sest inimravimite komitee suunise *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) kohaselt tuleb väikese lahustuvusega ainete bioekvivalentsusuuringud korraldada kõige suurema tugevusega, v.a kui toimeaine on väga lahustuv või kui esinevad ohutuse/talutavusega seotud põhjused.

Seetõttu algatati 2012. aasta juunis artikli 29 lõike 4 kohane menetlus. Inimravimite komitee hindas avatud randomiseeritud võrdlevat biosaadavusuuringut, mis käsitles tühja kõhuga võetavaid glimepiriidi 1 mg tablettide biosaadavust, ja taotleja põhjendusi uuringu ülesehituse kohta.

Taotleja teatas, et pidas bioekvivalentsuse uuringu kavandamisel silmas eetikakaalutlusi, mis on seotud hüperglükeemiariskiga tervetel täiskasvanutel. Olles läbi vaadanud olemasoleva kirjanduse, leidis taotleja, et tühja kõhuga võetava glimepiriidi uuringud näivad olevat seotud hüperglükeemia märkimisväärse riskiga isegi 1 mg annuse korral. Seejärel uuris taotleja 1 mg tablettide uuringu korraldamise vastuvõetavust, et loobuda uuringutest suuremate tugevustega. Taotleja uuris ravimi lahustuvust kogu füsioloogilises pH-vahemikus ja kinnitas glimepiriidi väga väikest lahustuvust. Taotleja leidis, et nii väikese lahustuvuse korral on isegi 1 mg kasutamine ravimvormide erinevuste avastamiseks piisava tundlikkusega. Taotleja leidis ka, et lahustuvuse täheldatud vähenemine toimub üksnes glimepiriidi olemuslike omaduste ja mitte ravimvormi erinevuste tõttu. Toimeaine osakeste suuruse kohta teatas taotleja, et kasutatakse mikroniseeritud terasuurusega glimepiriidi. See tagab, et 95% osakekestest on <10 µm ja 50% osakekestest <4 µm. Taotleja teatas ka, et kavandatavad ravimid on välja töötatud sarnaste ravimvormidena. Selle tulemusel on kõigil ravimvormidel sama keskmine mass (170 mg) ning funktsionaalsete koostisainete täpselt ühesugune kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, v.a väike erinevus täiteainena kasutatava laktoosmonohüdraadi koguses, mis kompenseerib proportsionaalselt toimeaine erinevat sisaldust eri tugevusega tablettides (tableti massist alla 5%). See tähendab, et eri tugevuste koostisel on *in vivo* absorbeerumisele sama mõju. Taotleja teatas ka, et glimepiriidi farmakokineetikaomadused on lineaarsed.

Inimravimite komitee hindas taotleja põhjendusi ja nõustus, et glimepiriid on seotud hüperglükeemiliste reaktsioonide riskiga, eelkõige tervetel, sealhulgas väikseimas 1 mg annuses. Inimravimite komitee vaatas üle ka biofarmatseutikaandmed ja nõustus, et kavandatava toote ja võrdlustoote lahustuvusprofiilid sarnanevad, kui võrrelda 1 mg ja 4 mg tugevusi eraldi. Inimravimite komitee leidis, et lahustuvusuuringud kinnitasid, et glimepiriidi väike lahustuvus on seotud pigem ravimi koostise kui ravimvormiga ning kavandatava toote kõigil tugevustel on sarnane kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, mille tulemusel on *in vivo* absorptsioon sarnane. Samuti pidas inimravimite komitee positiivseks asjaolu, et toimeaine osakeste suurus on kontrollitud. Seetõttu oli inimravimite komitee

seisukohal, et eri tugevuste erinev ravimi *in vivo* vabastamise kiirus on väga ebatõenäoline. Mittetäieliku lahustumise riski suhtes leidis inimravimite komitee, et katsetatavad ja võrdlusravimvormid käitusid sarnaselt, mis viitab kõigi ravimvormide ühetaolisele riskile. Samuti kirjeldatakse glimepiriidi imendunud fraktsiooni alati kui annusest mittesõltuvat ja ligi 100% fraktsioonina, mida näitab kiire ja täielik imendumine seedetraktist, kusjuures C_{max}- ja AUC-väärtuste tõus on lineaarne. Inimravimite komitee oli seetõttu seisukohal, et imendumine ei sõltu ravimi *in vivo* lahustumisest ega ole sellega piiratud ning glimepiriidi väike lahustuvus ei takista loobumist 2, 3 ja 4 mg tugevuste bioekvivalentsusuuringutest.

Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et bioekvivalentsusuuringute suuniste erandtingimused kehtivad ka praegusel juhul olenemata soovitusel, et bioekvivalentsusuuringud tuleb vähese lahustuvuse korral korraldada vähelahustuva aine kõige suurema tugevusega. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et tühja kõhuga võetud 1 mg tugevuse bioekvivalentsusuuring oli vastuvõetav ja adekvaatne, et tõendada uuritava ja võrdlusravimvormi bioekvivalentsust, ning tagas ühtlasi uuringus osalejate ohutuse. Samuti leidis inimravimite komitee, et esitatud biofarmatseutika- ja farmakokineetikaandmed kinnitasid bioanalüütilise meetodi adekvaatset tundlikkust ning toetasid ka 2, 3 ja 4 mg tugevuste bioloogilise ekvivalentsuse uuringu nõudest taotletud loobumist. Inimravimite komitee leidis, et edasine bioekvivalentsusuuring 4 mg annusega ei anna eri ravimvormide paremat eristatavust, arvestades glimepiriidi ravimvormi biofarmatseutikaomadusi. Seetõttu ei ole selline uuring hüpopglükeemia riski arvestades vajalik ega eetika seisukohast vastuvõetav.

Seepärast oli inimravimite komitee arvamusel, et Glimepirida Parke-Davise ning sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas üle taotleja esitatud olemasolevad andmed ja põhjendused;
- inimravimite komitee pidas läbiviidud bioekvivalentsusuuringut adekvaatseks, et tõendada väljapakutud ja võrdlusravimite bioekvivalentsust;
- inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks 2, 3 ja 4 mg tugevuste bioloogilise ekvivalentsuse uuringu nõudest taotletud loobumist,

soovib inimravimite komitee anda müügiload, milles ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad sellisteks nagu viimases versioonis, milleni jõuti kooskõlastusrühma menetluses, nagu on mainitud III lisas Glimepirida Parke-Davise ja sarnaste nimetustega ravimite jaoks (vt I lisa).