

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Glimepirida Parke-Davis ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Glimepiridi on toisen sukupolven sulfonyyliureoihin kuuluva diabeteslääke. Sillä hoidetaan tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavia potilaita, joiden verensokeria ei saada riittävästi hallintaan pelkästään ruokavalion ja liikunnan avulla. Sitä käytetään yhdessä insuliinin kanssa myös potilailla, joiden verensokeria ei ole saatu hallintaan ruokavalion, liikunnan ja suun kautta otettavan diabeteslääkkeen avulla. Glimepiridille myönnettiin myyntilupa Euroopan unionissa vuonna 1996. Hakija toimitti Glimepirida Parke-Davisia koskevan myyntilupahakemuksen, joka perustuu olennaiseen samanlaisuuteen myynnissä olevan vertailuvalmisteen kanssa. Sen vuoksi hakija on toteuttanut ainoastaan vaaditut biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset. Biologista samanarvoisuutta koskevasta näytöstä esitettiin kuitenkin huolenaiheita 1 mg:n tabletilla tehdyn tutkimuksen osalta. Sen katsottiin olevan riittämätön osoittamaan vahvempien tablettien biologista samanarvoisuutta, sillä lääkevalmistekomitean biologista samanarvoisuutta koskeviin tutkimuksiin liittyvien ohjeiden *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) mukaisesti tutkimukset aineista, joiden liukoisuus on heikko, on tehtävä suurimmalla vahvuudella, jos vaikuttava aine ei ole erittäin liukoinen tai jos on muita lääkkeen turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä syitä.

Näin ollen 29 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin kesäkuussa 2012. Lääkevalmistekomitea arvioi 1 mg:n glimepiriditabletteja käsittelevän avoimen, satunnaistetun ja vertailevan tutkimuksen, jossa tutkittiin biologista hyötyosuutta paasto-olosuhteissa, sekä hakijan toimittamat perustelut tutkimuksen rakenteesta.

Hakija ilmoitti ottaneensa biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen suunnittelussa huomioon eettiset huolenaiheet, jotka liittyvät hypoglykemian riskiin terveillä aikuisilla. Arvioituaan käytettävissä olevan kirjallisuuden hakija totesi, että glimepiridiin liittyvissä paastotutkimuksissa vaikutti olevan huomattava hypoglykemian riski jopa 1 mg:n annoksella. Lisäksi hakija selvitti, voidaanko 1 mg:n tabletilla tehtävä tutkimus hyväksyä, jotta vahvemmillä tableteilla tehtävät tutkimukset voitaisiin jättää tekemättä. Hakija tutki lääkeaineen liukoisuutta pH:n normaalin vaihteluvälin laajuudelta ja vahvisti, että glimepiridi liukenee erittäin heikosti. Koska liukoisuus oli niin vähäistä, hakija katsoi, että jopa 1 mg:n vahvuus on riittävän herkkä koostumuserojen havaitsemiseksi. Lisäksi hakija totesi, että lääkkeen liukoisuudessa havaittu heikkeneminen saattaa liittyä pelkästään glimepiridin luontaisiin ominaisuuksiin eikä valmisteen eroihin. Lääkeaineen hiukkaskoon osalta hakija ilmoitti, että glimepiridistä käytetään mikronisoitua astetta, mikä varmistaa, että 95 prosenttia hiukkasista on alle 10 µm:n kokoisia ja 50 prosenttia hiukkasista alle 4 µm:n kokoisia. Lisäksi hakija totesi, että ehdotetut tabletit on kehitetty samankaltaisiksi valmisteiksi. Tämän seurauksena kaikilla tablettivahvuuksilla on sama keskimääräinen paino (170 mg) ja sama funktionaalisten apuaineiden määrällinen ja laadullinen koostumus lukuun ottamatta pieniä eroja täyteaine laktoosimonohydraatin määrässä, jota käytetään suhteellisina määrinä kompensoimaan eroja vaikuttavan aineen pitoisuudessa (alle 5 prosenttia tabletin kokonaispainosta) kunkin tablettivahvuuden mukaisesti. Tämä tarkoittaa sitä, että eri vahvuuksien koostumuksella on sama vaikutus imeytymiseen *in vivo*. Lopuksi hakija mainitsi, että glimepiridillä on lineaarinen farmakokinetiikka.

Lääkevalmistekomitea arvioi hakijan perustelut ja oli samaa mieltä siitä, että glimepiridiin liittyvä hypoglykemisten reaktioiden riski etenkin terveillä henkilöillä, pienin eli 1 mg:n annos mukaan luettuna. Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös biofarmaseuttisia tietoja ja totesi, että ehdotettavan

valmisteen ja viitelääkevalmisteiden liukenemisprofiilit ovat samat vertailtaessa 1 mg:n ja 4 mg:n vahvuuksia erikseen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että liukoisuustutkimukset vahvistivat, että glimepiridin heikko liukoisuus liittyy pikemminkin vaikuttavaan aineeseen kuin lääkemuotoon sinänsä ja että ehdotettavan aineen kaikkien vahvuuksien laadullinen ja määrällinen koostumus on sama, minkä vuoksi myös imeytyminen on sama *in vivo*. Lääkevalmistekomitea piti lisäksi kykyä hallita vaikuttavan aineen hiukkaskokoa vakuuttavana. Näin ollen lääkevalmistekomitea piti erittäin epätodennäköisenä, että eri vahvuuksissa olisi eroja lääkeaineen vapautumisessa *in vivo*. Epätäydellisen liukenevuuden riskin osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että testi- ja vertailuvalmisteiden teho oli samanlainen, mikä viittaa siihen, että myös kaikkiin valmisteisiin liittyvät riskit ovat samat. Lisäksi imeytyneen glimepiridin fraktion kuvataan johdonmukaisesti olevan annoksesta riippumatonta ja melkein 100-prosenttista, minkä osoittavat sen nopea ja täydellinen imeytyminen ruoansulatuskanavasta sekä C_{max}- ja AUC-arvojen lineaarinen suureneminen. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkkeen liukeneminen *in vivo* ei vaikuta lääkkeen imeytymiseen tai rajoita sitä ja että glimepiridin heikko liukoisuus ei estä biowaiverin myöntämistä 2, 3 ja 4 mg:n vahvuuksille.

Lääkevalmistekomitean päätelmä oli, että samanarvoisuuden tutkimista koskevissa *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* -ohjeissa tarkoitettuja poikkeuksellisia olosuhteita voidaan soveltaa tähän nimenomaiseen hakemukseen huolimatta suosituksesta, jonka mukaan biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset olisi tehtävä sellaisten aineiden suurimmalla vahvuudella, joiden liukoisuus on heikko. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että paasto-olosuhteissa toteutettu biologinen samanarvoisuustutkimus, jossa käytettiin 1 mg:n annosta, oli hyväksyttävä ja asianmukainen testi- ja vertailuvalmisteiden biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi, ja myös tutkimushenkilöiden turvallisuus oli varmistettu. Lääkevalmistekomitea otti myös huomioon, että esitetyt biofarmaseuttiset ja farmakokineettiset tiedot vahvistivat bioanalyttisen menetelmän olleen riittävän herkkä ja että ne antoivat lisätukea 2, 3 ja 4 mg:n vahvuuksille haetulle biowaiverille. Lääkevalmistekomitea totesi, että 4 mg:n annoksella tehtävän biologisen samanarvoisuuden lisätutkimuksen ei odoteta pystyvän erottelemaan valmisteita huomattavasti paremmin, kun otetaan huomioon tämän glimepiridivalmisteen biofarmaseuttiset ominaisuudet. Siksi tällainen tutkimus olisi tarpeeton ja eettisesti epäasianmukainen hypoglykemian riskin vuoksi.

Näin ollen lääkevalmistekomitea piti Glimepirida Parke-Davisin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta suotuisana.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot ja hakijan toimittamat perustelut
- lääkevalmistekomitea piti toteutettua biologisen samanarvoisuuden tutkimusta riittävänä ehdotetun valmisteen ja vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi
- lääkevalmistekomitea piti 2, 3 ja 4 mg:n vahvuuksille haettua biowaiveria hyväksyttävänä

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä Glimepirida Parke-Davisille ja muille kauppanimille (katso liite I), joiden valmisteyhteenvetö, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.