

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Glimepirida Parke-Davis ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Glimepiridas – tai antros kartos sulfonilkarbamidų grupės vaistas nuo hiperglikemijos, skiriamas II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems nepakanka dietos ir mankštos šiai ligai kontroliuoti, arba, kartu su insulinu, pacientams, kuriems nepavyksta kontroliuoti cukraus kiekio kraujyje dieta, mankšta ir geriamaisiais vaistais nuo hiperglikemijos. Glimepirido rinkodaros ES teisė suteikta 1996 m. Pareiškėjas pateikė paraišką gauti Glimepirida Parke-Davis rinkodaros teisę, teigdamas, kad šis vaistinis preparatas iš esmės panašus į referencinį preparatą, kuris jau pateiktas rinkai. Todėl pareiškėjas atliko tik būtinus biologinio lygiavertiškumo tyrimus. Nepaisant to, išreikšta abejonų dėl biologinio lygiavertiškumo įrodymų, t. y. laikytasi nuomonės, kad su 1 mg tablete atlikto tyrimo nepakanka didesnio stiprumo preparatų biologiniam lygiavertiškumui įrodyti, nes pagal Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) parengtas biologinio lygiavertiškumo tyrimo gaires (angl. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) mažai tirpių medžiagų biologinio lygiavertiškumo tyrimai turėtų būti atliekami naudojant didžiausio stiprumo preparatus, išskyrus atvejus, kai veiklioji medžiaga yra labai tirpi arba to negalima padaryti dėl saugumo ir (arba) vaisto netoleravimo.

Todėl 2012 m. birželio mėn. pradėta 29 straipsnio 4 dalyje numatyta procedūra. CHMP įvertino atvirą atsitiktinės atrankos palyginamąjį 1 mg glimepirido tablečių biologinio įsisavinamumo nevalgius tyrimą ir pareiškėjo pateiktus faktus, kuriais jis pagrindė šio tyrimo modelio pasirinkimą.

Pareiškėjas teigė, kad modeliuodamas biologinio lygiavertiškumo tyrimą, jis atsižvelgė į etinius nerimą keliančius klausimus, susijusius su hipoglikemijos pavojumi sveikiems suaugusiesiems. Peržiūrėjęs turimą literatūrą, pareiškėjas priėjo prie išvados, kad tyrimai, kuriuose tirtas glimepirido poveikis nevalgius, buvo susiję su didele hipoglikemijos rizika, net jei vartota tik 1 mg vaistinio preparato dozė. Vėliau pareiškėjas įvertino tyrimo su 1 mg tablete priimtinumą siekiant išvengti tyrimų su didesnio stiprumo preparatais. Pareiškėjas ištyrė vaistinės medžiagos tirpumą įvairiomis fiziologinio rūgštingumo (pH) spektro sąlygomis ir patvirtino, kad glimepiridas yra labai mažai tirpi medžiaga. Pareiškėjas laikėsi nuomonės, kad esant tokiam mažam medžiagos tirpumui, net 1 mg stiprumo preparato pakanka skirtingų farmacinių formų preparatų skirtumams nustatyti. Pareiškėjas taip pat laikėsi nuomonės, kad nustatytą vaisto tirpumo sumažėjimą be išlygų galima priskirti prie būdingų glimepirido charakteristikų, o ne prie skirtingų farmacinių formų preparatų skirtumų. Dėl vaistinės medžiagos dalelių dydžio pareiškėjas teigė, kad naudojamas mikronizuotas glimepiridas, užtikrinus, kad 95 proc. dalelių būtų ne didesnės kaip 10 μm, o 50 proc. dalelių – iki 4 μm. Pareiškėjas taip pat teigė, kad pasiūlytos tabletės yra taip pat atrodančios farmacinės formos. Dėl to bet kokio stiprumo tablečių vidutinis svoris yra toks pat (170 mg) ir jų kokybinė bei kiekybinė sudėtis yra identiška funkcinių pagalbinių medžiagų požiūriu, išskyrus nedidelius užpildo laktozės monohidrato kiekio skirtumus; laktozės monohidratas vartojamas proporcingai siekiant kompensuoti veikliosios medžiagos kiekio skirtumus (mažiau nei 5 proc. viso tabletės svorio), atsirandančius dėl tablečių stiprumo įvairovės. Tai leidžia manyti, kad skirtingo stiprumo preparatų sudėtis turės tokį pat poveikį veikliosios medžiagos absorbcijai in vivo. Taip pat pareiškėjas teigė, kad glimepirido farmakokinetika yra tiesinė.

CHMP įvertino pareiškėjo pateiktus faktus, kuriais jis pagrindė tyrimo modelio pasirinkimą, ir sutiko, kad glimepiridas susijęs su hipoglikeminių reakcijų pavojumi, ypač sveikiems tiriamiesiems, net kai vartojama mažiausia 1 mg dozė. CHMP taip pat peržiūrėjo biofarmacinių tyrimų duomenis ir sutiko, kad siūlomų ir referencinių produktų tirpumo charakteristikos panašios, kai 1 mg ir 4 mg stiprumo preparatai lyginami atskirai. CHMP nuomone, tirpumo tyrimais patvirtinta, kad mažas glimepirido tirpumas susijęs su vaistine medžiaga, o ne jo farmacine forma ir kad bet kokio stiprumo siūlomo preparato kokybinė ir kiekybinė sudėtis panaši, o tai lemia panašią *in vivo* absorbciją. CHMP taip pat atsižvelgė į tai, kad veikliosios medžiagos dalelių dydis kontroliuojamas, kad būtų išvengta abejonių. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad su vaisto atpalaidavimo greičiu *in vivo* susiję skirtingo stiprumo vaistinių preparatų skirtumai labai mažai tikėtini. Dėl nevisiško ištirpimo rizikos CHMP laikėsi nuomonės, kad tiriamosios ir referencinės farmacinių formų preparatų charakteristikos panašios, o tai reiškia, kad vartojant visų farmacinių formų preparatus ši rizika panaši. Be to, nuosekliai aprašoma, kad absorbuota glimepirido dalis nepriklauso nuo vaistinio preparato dozės ir kad absorbuojama beveik 100 proc. šios medžiagos, kaip matyti iš sparčios ir visiškos glimepirido absorbcijos iš virškinimo trakto, kurią patvirtina tiesiškai didėjanti didžiausia koncentracija (C_{max}) ir plotas po kreive (AUC). Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad absorbcija arba jos ribos nepriklauso nuo vaisto tirpumo *in vivo* ir kad, nepaisant mažo glimepirido tirpumo, galima leisti neatlikti 2, 3 ir 4 mg stiprumo preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimų.

Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad nepaisant rekomendacijos atliekant mažo tirpumo medžiagų biologinio lygiavertiškumo tyrimus naudoti didžiausio stiprumo preparatus, šios konkrečios paraiškos atveju reikėtų taikyti CHMP biologinio lygiavertiškumo tyrimo gairėse nurodytas su saugumu susijusias išimtines sąlygas. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad atliktas 1 mg stiprumo tablečių biologinio lygiavertiškumo nevalgus tyrimas yra priimtinas ir jo pakanka tiriamosios ir referencinės farmacinių formų preparatų biologiniam lygiavertiškumui įrodyti, kartu užtikrinant tiriamųjų saugumą. Be to, CHMP nuomone, pateiktais biofarmacinių ir farmakokinetinių tyrimų duomenimis patvirtintas pakankamas bioanalizės metodo tikslumas, taip pat prašyto leidimo neatlikti 2, 3 ir 4 mg stiprumo preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimų priimtinas. CHMP laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į šios farmacinės formos glimepirido preparato biofarmacines savybes, atlikus papildomą 4 mg dozės biologinio lygiavertiškumo tyrimą tikriausiai nepavyktų nustatyti daug daugiau skirtingų farmacinių formų preparatų skirtumų ir kad dėl to toks tyrimas būtų nereikalingas ir etiniu požiūriu nepriimtinas (dėl hipoglikemijos pavojaus).

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad Glimepirida Parke-Davis ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- CHMP peržiūrėjo turimus duomenis ir pareiškėjo pateiktus faktus, kuriais jis pagrindė savo sprendimus;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad atlikto biologinio lygiavertiškumo tyrimo pakako pasiūlyto ir referencinio produktų biologiniam lygiavertiškumui įrodyti;

- CHMP nuomone, leidimas neatlikti 2, 3 ir 4 mg stiprumo preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimų, kurio prašyta, yra priimtinas;

CHMP rekomendavo suteikti Glimepirida Parke-Davis ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie patys, kokie nurodyti III priede kaip galutinės Koordinavimo grupės procedūros metu suderintos šių informacinių dokumentų versijos, rinkodaros teisės.