

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums pozitīvam viedoklim

Zinātniskie secinājumi

***Glimepirīda Parke-Davis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

Glimepirīds ir otrās paaudzes sulfonilurīnvielas līdzeklis pret hiperglikēmiju, ko izmanto pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek pietiekami kontrolēti tikai ar diētas un fizisko aktivitāšu palīdzību, vai kopā ar insulīnu pacientiem, kuriem glikozes līmeni asinīs nav izdevies kontrolēt ar diētas, fizisku aktivitāšu un iekšķīgi lietojama līdzekļa pret hiperglikēmiju palīdzību. Eiropas Savienībā glimepirīds ir reģistrēts kopš 1996. gada. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza reģistrācijas apliecības pieteikumu par *Glimepirīda Parke-Davis*, pamatojoties uz prasībām par būtisku līdzību tirgū laistām atsauces zālēm. Tādējādi pieteikuma iesniedzējs ir veicis tikai nepieciešamos bioekvivalences pētījumus. Tomēr tika izteiktas bažas par bioekvivalences pierādījumiem, uzskatot, ka pētījums ar 1 mg tableti nebija pietiekams, lai nodrošinātu bioekvivalences pierādījumus stiprākai devai, jo bioekvivalences pētījumi par vielām ar zemu šķīdību ir jāveic ar visstiprāko devu saskaņā ar CHMP vadlīnijām par bioekvivalences pētījumiem (CPMP/EWP/QWP/1401/98 1. pārstr. izd./kor.), ja vien aktīvā viela nav ļoti šķīstoša vai pastāv drošības/panesamības iemesli.

Procedūra saskaņā ar 29. panta 4. punktu tika sākta 2012. gada jūnijā. CHMP novērtēja atklāto, randomizēto, salīdzinošo biopieejamības pētījumu par glimepirīda 1 mg tabletēm tukšā dūšā un pieteikuma iesniedzēja pamatojumu pētījuma plānojumam.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka, veicot bioekvivalences pētījumu, ir ņemti vērā ētiskie jautājumi saistībā ar hipoglikēmijas risku veselīgiem pieaugušajiem. Pēc pieejamās literatūras pārskatīšanas pieteikuma iesniedzējs secināja, ka ar glimepirīda lietošanu tukšā dūšā saistītie pētījumi, izrādījās saistīti ar ievērojamu hipoglikēmijas risku pat pie 1 mg devas. Pēc tam pieteikuma iesniedzējs izpētīja pētījuma veikšanas pieņemamību, izmantojot 1 mg tableti, lai atteiktos no pētījumiem, izmantojot stiprākas devas. Pieteikuma iesniedzējs izpētīja aktīvās vielas šķīdību fizioloģiskajā pH diapazonā un apstiprināja glimepirīda ļoti zemu šķīdību. Saistībā ar šādu zemu šķīdības līmeni pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka pat 1 mg stiprumam ir pietiekams jutīgums, lai noteiktu sastāva atšķirības. Turklāt pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka novēroto zāļu šķīdības samazinājumu var attiecināt tikai uz glimepirīda organiskajām īpašībām, nevis uz sastāva atšķirībām. Attiecībā uz aktīvās vielas daļiņu lielumu pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka tiek izmantota glimepirīda mikronizētā kategorija, lai nodrošinātu, ka 95% daļiņu ir zem 10 μm, bet 50% — zem 4 μm. Pieteikuma iesniedzējs arī norādīja, ka ierosinātās tabletes ir izstrādātas kā līdzīgas sastāva ziņā. Tā rezultātā dažāda stipruma tabletēm ir vienāds vidējais svars (170 mg) ar identisku kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz funkcionālajām palīgvielām, izņemot nelielas atšķirības pildvielas laktozes monohidrāta daudzumā, ko lieto aktīvā satura atšķirību proporcionālai kompensēšanai (mazāk nekā 5% no tabletes kopējā svara) dažādā tablešu stipruma gadījumā. Tas nozīmē to, ka dažādu stiprumu sastāvam būs tāda pati ietekme uz *in vivo* absorbciju. Visbeidzot pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka glimepirīdam piemīt lineāras farmakokinētiskās īpašības.

CHMP novērtēja pieteikuma iesniedzēja pamatojumu un piekrita, ka glimepirīds ir saistīts ar hipoglikēmisku reakciju risku, it īpaši veselīgiem pacientiem, tostarp lietojot zemāko 1 mg devu. CHMP pārskatīja arī biofarmaceutiskos datus un piekrita, ka ierosinātajām zālēm un atsauces zālēm ir līdzīgi šķīdības rādītāji, ja atsevišķi salīdzina 1 mg un 4 mg stiprumu. CHMP uzskatīja, ka šķīdināšanas pētījumi ir apstiprinājuši to, ka glimepirīda zemais šķīdības līmenis ir vairāk saistīts ar zāļu aktīvo vielu nekā ar sastāvu un visiem ierosināto zāļu stiprumiem ir līdzīgs kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs,

kas rada līdzīgu *in vivo* absorbciju. *CHMP* ņēma vērā arī faktu, ka aktīvās vielas daļiņu lielums tiek kontrolēts, lai to nodrošinātu. Līdz ar to *CHMP* konstatēja, ka atšķirības starp dažādiem stipriem attiecībā uz zāļu izplatīšanos *in vivo* ātrumu ir ļoti mazticamas. Attiecībā uz nepilnīgas izšķīšanas risku *CHMP* uzskatīja, ka ar testa un atsauces sastāviem tika iegūti līdzīgi rezultāti, kas norādīja uz līdzīgu risku, ko rada visi sastāvi. Turklāt absorbētā glimepirīda daļa tiek konsekventi raksturota kā neatkarīga no devas un tuva 100%, ko apliecina ātrā un pilnīgā absorbcija kuņģa un zarnu traktā ar lineāru *C_{max}* un *AUC* pieaugumu. Līdz ar to *CHMP* konstatēja, ka absorbcija nav atkarīga vai ierobežota ar *in vivo* zāļu izšķīšanu un glimepirīda zemā šķīdība neliedz atbrīvojuma no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem piešķiršanu 2, 3 un 4 mg stiprumam.

Visbeidzot *CHMP* secināja, ka izņēmuma apstākļi, kas saistīti ar drošību un uz kuriem ir norādīts Vadlīnijās par bioekvivalences pētījumiem, ir piemērojami šim konkrētajam lietojumam, neraugoties uz ieteikumu, ka bioekvivalences pētījumi vielām, kurām ir zema šķīdība, jāveic ar stiprāko devu. Tādējādi *CHMP* uzskatīja, ka veiktais bioekvivalences pētījums par 1 mg devas lietošanu tukšā dūšā bija pieņemams un adekvāts, lai parādītu bioekvivalenci starp testa un atsauces sastāviem, vienlaikus gādājot par pētījumā iesaistīto pacientu drošību. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie biofarmaceitiskie un farmakokinētiskie dati apstiprināja bioanalītiskās metodes adekvāto jutīgumu un papildus atbalstīja pieprasīto atbrīvojumu tiesību no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem pieņemamību 2, 3 un 4 mg stipriem. *CHMP* uzskatīja, ka bioekvivalences papildpētījums, izmantojot 4 mg devu, nesniegs ievērojami labākas dažādu sastāvu atšķiršanas iespējas, ņemot vērā šī glimepirīda sastāva biofarmaceitiskās īpašības, kā arī to, ka šāds pētījums līdz ar to būtu nevajadzīgs un ētiski nepieņemams, ņemot vērā hipoglikēmijas risku.

Līdz ar to *CHMP* atzina, ka *Glimepirīda Parke-Davis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā:

- *CHMP* pārskatīja pieejamos datus un pieteikuma iesniedzēja iesniegtos pamatojumus;
- *CHMP* uzskatīja veikto bioekvivalences pētījumu par adekvātu, lai parādītu bioekvivalenci starp ierosinātajām un atsauces zālēm;
- *CHMP* apsvēra pieprasīto atbrīvojumu no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem pieņemamību 2, 3 un 4 mg stipriem;

CHMP ir ieteikusi izsniegt zāļu reģistrācijas apliecības, attiecībā uz kurām zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija paliek spēkā saskaņā ar galīgo versiju, kas noteikta koordinācijas grupas darbības laikā, kā minēts zāļu *Glimepirīda Parke-Davis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu III pielikumā (skatīt I pielikumu).