

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Glimepirida Parke-Davis u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Glimepiride huwa aġent tat-tieni ġenerazzjoni tat-tip sulfonilurea kontra l-iperglicemija użat fuq pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 2 li mhijiex ikkontrollata biżżejjed bid-dieta u bl-eżerċizzju wehidhom jew f'kombinazzjoni mal-insulina f'pazjenti li fuqhom, id-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija orali kontra l-iperglicemija jkunu naqsu milli jikkontrollaw il-glukożju fid-demm. Glimepiride ilu awtorizzat fl-UE sa mill-1996. L-Applikant issottometta applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Glimepirida Parke-Davis, abbażi ta' dikjarazzjonijiet ta' similarità essenzjali mal-prodott ta' referenza mqiegħed fis-suq. Għalhekk, l-Applikant wettaq biss l-istudji ta' bijoekwivalenza meħtieġa. Madankollu, kien hemm tħassib dwar l-evidenza ta' bijoekwivalenza, u l-istudju li sar bil-pillola ta' 1 mg kien ikkunsidrat li ma kienx biżżejjed biex jipprovi evidenza ta' bijoekwivalenza għall-qawwiet aktar b'saħħithom, peress li skont il-Linja Gwida dwar l-*Investigazzjoni ta' Bijoekwivalenza* tas-CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), studji ta' bijoekwivalenza għal sustanzi b'solubilità baxxa għandhom isiru fl-aktar qawwa b'saħħitha, sakemm is-sustanza attiva ma tkunx solubbli ħafna jew jekk ikun hemm raġunijiet ta' sigurtà/ tollerabilità.

Għalhekk f'Ġunju 2012 inbdiet proċedura skont l-Artikolu 29(4). Is-CHMP evalwa l-istudju b'tikketta miftuħa, randomizzat, komparattiv ta' bijodisponibilità tal-pilloli ta' 1 mg ta' glimepiride taħt kundizzjonijiet ta' sawm u l-ġustifikazzjonijiet tal-Applikant għad-disinn tal-istudju.

L-Applikant iddikjara li meta ddisinja l-istudju ta' bijoekwivalenza kien ikkunsidra t-tħassib etiku marbut mar-riskju ta' ipoglicemija f'adulti b'saħħithom. Wara li rreveda r-riċensjoni disponibbli, l-Applikant ikkonkluda li l-kundizzjonijiet ta' sawm li kienu jinvolvu lil glimepiride deħru li kienu assoċjati ma' riskju konsiderevoli ta' ipoglicemija, anki bid-doża ta' 1 mg. Sussegwentement, l-Applikant esplora l-aċċettabilità li jwettaq studju bil-pillola ta' 1 mg sabiex iwarrab studji li użaw qawwiet aktar b'saħħithom. L-Applikant investiga s-solubilità tas-sustanza mediċinali madwar il-medda fiżjoloġika tal-pH u kkonferma s-solubilità baxxa ħafna ta' glimepiride. B'rata daqshekk baxxa ta' dissoluzzjoni, l-Applikant ikkunsidra li anki l-qawwa ta' 1 mg fiha biżżejjed sensitività biex tixxef differenzi fil-formulazzjoni. L-Applikant ikkunsidra wkoll li t-tnaqqis osservat fid-dissoluzzjoni tal-mediċina seta' jiġi attribwit biss għall-karatteristiċi inerenti ta' glimepiride u mhux għal differenzi fil-formulazzjoni. Fir-rigward tad-daqs tal-partikola tas-sustanza mediċinali, l-Applikant iddikjara li jintuża grad mikronizzat ta' glimepiride, u dan jiżgura li 95% tal-partikoli jkunu taħt l-10µm u li 50% tal-partikoli jkunu taħt l-4µm. L-Applikant iddikjara wkoll li l-pilloli proposti jiġu żviluppanti bħala formulazzjonijiet li jixxiebh. B'riżultat ta' dan, id-dożaġġi kollha tal-pilloli għandhom l-istess piż medju (170 mg) u huma b'kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva identika fir-rigward ta' eċċipjenti funzjonali, bl-eċċezzjoni ta' diferenzi żgħar fil-kwantità tal-lattożju monoidrat, li jintuża proporzjonalment biex jikkompensa għad-differenzi fil-kontenut tas-sustanza attiva (inqas minn 5 % tal-piż totali tal-pillola) li jirriżulta mill-firxa ta' dożaġġi tal-pillola. Dan jimplika li l-kompożizzjoni tad-dożaġġi differenti ser ikollu l-istess impatt fuq l-assorbiment in vivo. Fl-aħħar nett, l-Applikant iddikjara li glimepiride juri karatteristiċi farmakokinetiċi lineari.

Is-CHMP evalwa l-ġustifikazzjonijiet tal-Applikant u qabel li glimepiride huwa assoċjat ma' riskju ta' reazzjonijiet ipoglicemiċi, b'mod partikolari f'suġġetti b'saħħithom, inkluż fl-aktar doża baxxa ta' 1 mg. Is-CHMP irreveda wkoll id-dejta bijofarmaċewtika u qabel li l-prodotti proposti u ta' referenza għandhom profili ta' dissoluzzjoni simili, meta tqabbel id-dożaġġi ta' 1mg u 4mg separatament. Is-

CHMP ikkunsidra li l-istudji ta' dissoluzzjoni kkonfermaw li d-dissoluzzjoni baxxa ta' glimepiride hija relatata mas-sustanza mediċinali aktar milli mal-formulazzjoni u li d-dożagġi kollha tal-prodott propost għandhom l-istess kompożizzjonijiet kwalitattivi u kwantitattivi li jwasslu għal assorbiment simili in vivo. Is-CHMP ikkunsidra wkoll il-fatt li d-daqs tal-partikola tas-sustanza attiva huwa kkontrollat biex jagħti serħan il-moħħ. Is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li differenzi bejn il-qawwiet differenti fir-rigward tar-rata ta' rilaxx tal-mediċina *in vivo* huma improbabbli ħafna. Rigward ir-riskju ta' dissoluzzjoni mhux kompluta, il-CHMP ikkunsidra li formulazzjonijiet tat-test u ta' referenza urew prestazzjoni simili, u dan jindika riskju simili għall-formulazzjonijiet kollha. Barra minn hekk, il-frazzjoni ta' glimepiride li jiġi assorbit hija deskritta b'mod konsistenti bħala mhux dipendenti mid-doża u qrib il-100%, kif jidher mill-assorbiment rapidu u komplet mill-apparat gastro-intestinali b'żieda lineari fis-Cmax u fl-AUC. Is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li l-assorbiment mhuwix dipendenti jew limitat mid-dissoluzzjoni tal-mediċina *in vivo* u li s-solubilità baxxa ta' glimepiride ma twaqqafx l-għoti ta' *biowaiver* għall-qawwiet ta' 2, 3 u 4 mg.

Bħala konklużjoni, is-CHMP kien tal-fehma li l-kondizzjonijiet eċċezzjonali relatati mas-sigurtà msemmija *fil-Linja Gwida dwar l-Investigazzjoni ta' Bijokwivalenza* huma applikabbli għal din l-applikazzjoni partikolari, minkejja r-rakkomandazzjoni li studji ta' bijokwivalenza għandhom isiru bl-aktar qawwa b'saħħitha għal sustanzi b'solubilità baxxa. Is-CHMP għalhekk ikkunsidra li l-istudju ta' bijokwivalenza li sar waqt is-sawm li uża l-qawwa ta' 1 mg kien wieħed aċċettabbli u adegwat biex juri bijokwivalenza bejn il-formulazzjonijiet tat-test u ta' referenza, filwaqt li jiżgura s-sigurtà tas-sugġetti tal-studju. Is-CHMP ikkunsidra wkoll li d-dejta bijofarmaċewtika u farmakokinetika ppreżentata kkonfermat is-sensittività adegwata tal-metodu bjoanalitiku u appoġġat ulterjorment l-aċċettabilità tal-biorinunzja mitlub għall-qawwiet ta' 2, 3 u 4 mg. Is-CHMP ikkunsidra li studju ieħor ta' bijokwivalenza bl-użu tad-doża ta' 4 mg mhux mistenni li jipprovi qawwa diskriminatorja ferm aħjar bejn il-formulazzjonijiet differenti, minħabba l-karatteristiċi bijofarmaċewtiċi ta' din il-formulazzjoni ta' glimepiride u li għalhekk studju bħal dan ikun bla bżonn u etikament inaċċettabbli, minħabba r-riskju ta' ipoglicemija.

Is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju ta' Glimepirida Parke-Davis u ismijiet assoċjati huwa favorevoli.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- is-CHMP irveda d-dejta disponibbli u l-ġustifikazzjonijiet sottomessi mill-Applikant,
- is-CHMP ikkunsidra li l-istudju ta' bijokwivalenza li sar kien adegwat biex juri bijokwivalenza bejn il-prodott propost u l-prodott ta' referenza,
- is-CHMP ikkunsidra li bijorinunzja mitluba għall-qawwiet ta' 2, 3 u 4 mg kienet aċċettabbli,

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għal Glimepirida Parke-Davis u ismijiet assoċjati (ara Anness I).