

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej leku Glimepirida Parke-Davis i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz załącznik I)

Glimepiryd jest lekiem hipoglikemizującym z grupy pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji stosowanym w monoterapii u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 niewystarczająco kontrolowaną dietą i ćwiczeniami lub w skojarzeniu z insuliną u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia w połączeniu z doustnym lekiem hipoglikemizującym nie wystarczają do odpowiedniej kontroli stężenia glukozy w krwi. Glimepiryd został zarejestrowany w krajach UE w 1996 r. Wnioskodawca przedłożył wniosek o dopuszczenie produktu Glimepirida Parke-Davis do obrotu na podstawie twierdzeń o zasadniczym podobieństwie do produktu referencyjnego obecnego na rynku. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził wyłącznie wymagane badania równoważności biologicznej. Niemniej jednak zgłoszono wątpliwości dotyczące dowodów na równoważność biologiczną, ponieważ uznano, że przeprowadzone badanie dla tabletki o mocy 1 mg nie jest wystarczające, aby zapewnić dowody na równoważność biologiczną dla większych mocy, ponieważ badania równoważności biologicznej dla substancji o niskiej rozpuszczalności należy przeprowadzać dla najwyższej mocy zgodnie z wytycznymi CHMP *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 ver. 1/ Corr), chyba że substancja czynna charakteryzuje się dużą rozpuszczalnością lub istnieją względy bezpieczeństwa/tolerancji.

W związku z tym w czerwcu 2012 r. uruchomiono procedurę zgodnie z art. 29 ust. 4. CHMP ocenił otwarte, porównawcze badanie z randomizacją dotyczące biodostępności glimepirydu w postaci tabletek 1 mg podawanych na czczo oraz uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące projektu badania.

Wnioskodawca oświadczył, że przygotowując badanie równoważności biologicznej wziął pod uwagę aspekty etyczne związane z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii u zdrowych osób dorosłych. Po zapoznaniu się z dostępną literaturą wnioskodawca doszedł do wniosku, iż wydaje się, że badania dotyczące glimepirydu podawanego na czczo są związane z istotnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nawet w przypadku dawki 1 mg. Następnie wnioskodawca zbadał możliwość zatwierdzenia badania z zastosowaniem tabletki 1 mg w celu zwolnienia z badań z zastosowaniem wyższych mocy. Wnioskodawca zbadał rozpuszczalność substancji czynnej w zakresie fizjologicznego pH i potwierdził bardzo niską rozpuszczalność glimepirydu. Wnioskodawca uznał, że dla tak niskiego tempa rozpuszczania czułość przy mocy 1 mg jest wystarczająca, aby wykryć różnice między preparatami. Wnioskodawca stwierdził ponadto, że zaobserwowany spadek rozpuszczalności leku można przypisać wyłącznie wewnętrznej charakterystyce glimepirydu, a nie różnicom między preparatami. W odniesieniu do wielkości cząsteczek substancji czynnej wnioskodawca oświadczył, że zastosowano glimepiryd mikronizowany, co gwarantuje, że 95% cząsteczek ma wielkość poniżej 10 µm, a 50% cząsteczek poniżej 4 µm. Wnioskodawca stwierdził ponadto, że proponowane tabletki opracowano jako preparaty podobne do siebie. W konsekwencji w przypadku wszystkich mocy tabletki mają taką samą średnią masę (170 mg) i charakteryzują się identycznym składem jakościowym i ilościowym funkcjonalnych substancji pomocniczych, a różnią się jedynie nieznacznie ilością wypełniacza monohydratu laktozy, zastosowaną proporcjonalnie w celu zniwelowania różnic w zawartości substancji czynnej (poniżej 5% całkowitej masy tabletki) wynikających z różnych mocy tabletki. Oznacza to, że skład różnych mocy leku będzie mieć ten sam wpływ na absorpcję *in vivo*. Ostatecznie wnioskodawca oświadczył, że glimepiryd wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne.

CHMP ocenił uzasadnienia wnioskodawcy i zgodził się, że stosowanie glimepirydu jest związane z ryzykiem wystąpienia reakcji hipoglikemicznych, zwłaszcza u zdrowych uczestników, także w

przypadku najniższej dawki 1 mg. CHMP ocenił także dane biofarmaceutyczne i potwierdził, że profile rozpuszczania proponowanych i referencyjnych produktów są podobne dla mocy 1 mg i 4 mg oddzielnie. CHMP uznał, że badania dotyczące rozpuszczania glimepirydu potwierdziły, iż niska rozpuszczalność glimepirydu jest związana z substancją czynną, a nie z preparatem oraz że wszystkie moce proponowanego produktu mają ten sam skład jakościowy i ilościowy, co oznacza podobną absorpcję *in vivo*. CHMP oświadczył także, że fakt, iż wielkość cząsteczek substancji czynnej jest kontrolowana, budzi zaufanie. Tym samym CHMP stwierdził, że różnice między mocami w odniesieniu do tempa uwalniania leku *in vivo* są bardzo mało prawdopodobne. W odniesieniu do ryzyka niepełnego rozpuszczenia CHMP uznał, że preparat badany i referencyjny charakteryzują się podobnymi parametrami, co wskazuje na podobne ryzyko dla wszystkich preparatów. Ponadto zgodnie stwierdza się, że część wchłoniętego glimepirydu jest niezależna od dawki i bliska 100% na podstawie dowodów na szybkie i całkowite wchłanianie z układu pokarmowego z liniowym wzrostem wartości C_{max} i AUC. W związku z powyższym CHMP uznał, że absorpcja nie zależy od rozpuszczania leku *in vivo* ani nie jest przez to ograniczona oraz że niska rozpuszczalność glimepirydu nie uniemożliwia przyznania zwolnienia z badań równoważności biologicznej dla mocy 2, 3 i 4 mg.

Podsumowując, CHMP uznał, że w przypadku tego konkretnego wniosku wystąpiły wyjątkowe okoliczności związane z bezpieczeństwem, przedstawione w wytycznych *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, mimo zalecenia konieczności przeprowadzenia badań równoważności biologicznej dla najwyższej mocy w przypadku substancji o niskiej rozpuszczalności. W związku z powyższym CHMP uznał, że przeprowadzone badanie równoważności biologicznej na czczo z zastosowaniem mocy 1 mg było akceptowalne i odpowiednie dla wykazania równoważności biologicznej między preparatem testowym a referencyjnym przy zapewnieniu bezpieczeństwa uczestnikom badania. CHMP stwierdził ponadto, że przedstawione dane biofarmaceutyczne i farmakokinetyczne potwierdziły odpowiednią czułość metody bioanalitycznej oraz dostarczyły dalszych dowodów na możliwość zatwierdzenia zwolnienia z badań równoważności biologicznej dla mocy 2, 3 i 4 mg. CHMP uznał, że nie oczekuje się, aby dalsze badania równoważności biologicznej dla dawki 4 mg zapewniły istotnie lepszą możliwość odróżnienia różnych preparatów ze względu na parametry biofarmaceutyczne preparatu glimepirydu oraz że takie badanie byłoby w związku z tym niepotrzebne i z etycznego punktu widzenia niedopuszczalne ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W związku z powyższym CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Glimepirida Parke-Davis i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami jest korzystny.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii Zważywszy, że

- CHMP ocenił dostępne dane i uzasadnienia przedstawione przez wnioskodawcę, CHMP uznał, że przeprowadzone badanie równoważności biologicznej jest odpowiednie, aby wykazać równoważność biologiczną produktu proponowanego i referencyjnego,
- CHMP uznał, że zwolnienie z badań równoważności biologicznej dla mocy 2, 3 i 4 mg jest akceptowalne,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynacyjnej, zgodnie z załącznikiem III dla produktu Glimepirida Parke-Davis i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz załącznik I).