

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos do parecer favorável*

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Glimepirida Parke-Davis e nomes associados (ver Anexo I)***

A glimepirida é um agente anti-hiperglicemiante das sulfonilureias de segunda geração utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada apenas pela dieta e exercício ou em combinação com insulina em doentes nos quais a dieta e o exercício associados a terapia de anti-hiperglicemiante oral tenham falhado no controlo da glicose sanguínea. A glimepirida está autorizada na UE desde 1996. O Requerente apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado para o Glimepirida Parke-Davis, com base em declarações de semelhança essencial com o medicamento de referência comercializado. O Requerente, portanto, apenas executou os estudos de bioequivalência necessários. No entanto, surgiram as primeiras preocupações sobre as provas de bioequivalência, que consideram que o estudo realizado com o comprimido de 1 mg é insuficiente para fornecer provas de bioequivalência para as concentrações mais elevadas, pois os estudos de bioequivalência para substâncias com baixa solubilidade devem efetuar-se à maior concentração, de acordo com o *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Norma relativa à Investigação de Bioequivalência)* do CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), a menos que a substância ativa seja altamente solúvel, ou se existirem motivos de segurança/tolerabilidade.

Nesse sentido, foi desencadeado um procedimento ao abrigo do n.º 4 do artigo 29.º em junho de 2012. O CHMP avaliou o estudo aberto e aleatorizado de biodisponibilidade comparativa dos comprimidos de glimepirida de 1 mg em condições de jejum e as justificações do Requerente para a conceção do estudo.

O Requerente referiu que foram consideradas as questões éticas ligadas ao risco de hipoglicemia em adultos saudáveis, ao projetar o estudo de bioequivalência. Tendo examinado a literatura disponível, o Requerente concluiu que os estudos em jejum que envolviam a glimepirida pareciam estar associados a um risco considerável de hipoglicemia, mesmo com a dose de 1 mg. Posteriormente, o Requerente explorou a aceitabilidade da realização de um estudo com o comprimido de 1 mg para se dispensar estudos com concentrações mais elevadas. O Requerente examinou a solubilidade da substância do medicamento em toda a gama de pH fisiológico e confirmou a solubilidade muito baixa da glimepirida. Com uma taxa de dissolução tão baixa, o Requerente considerou que mesmo a concentração de 1 mg possui sensibilidade suficiente para detetar diferenças de formulação. O Requerente também considerou que a redução observada na dissolução do medicamento poderia atribuir-se exclusivamente às características inerentes da glimepirida e não a diferenças de formulação. Relativamente à dimensão das partículas da substância do medicamento, o Requerente referiu que é utilizada glimepirida de grau micronizado, garantindo que 95 % das partículas são menores que 10 µm e 50 % das partículas são menores que 4 µm. O Requerente também referiu que os comprimidos propostos são desenvolvidos como formulações análogas. Consequentemente, os comprimidos de todas as concentrações têm o mesmo peso médio (170 mg) e composições qualitativa e quantitativa idênticas (em termos de excipientes funcionais, com a exceção de pequenas diferenças na quantidade da lactose monoidratada como excipiente de enchimento, que é utilizada proporcionalmente para compensar as diferenças no teor ativo da substância) (menos de 5 % do peso total do comprimido), em resultado da gama de concentrações dos comprimidos. Tal implica que a composição das diferentes concentrações vai ter o mesmo impacto na absorção *in vivo*. Por último, o Requerente referiu que a glimepirida apresenta propriedades farmacocinéticas lineares.

O CHMP avaliou as justificações do Requerente e concordou que a glimepirida está associada a um risco de reações de hipoglicemia, especialmente em indivíduos saudáveis, incluindo com a dose mais baixa de 1 mg. O CHMP também reviu os dados biofarmacêuticos e concordou que os produtos proposto e de referência têm perfis de dissolução semelhantes, comparando as concentrações de 1 e 4 mg separadamente. O CHMP considera que os estudos de dissolução confirmaram que a baixa dissolução da glimepirida está relacionada com a substância do medicamento, e não com a formulação, e que todas as concentrações do produto proposto têm composições qualitativas e quantitativas semelhantes, o que leva a uma absorção *in vivo* semelhante. O CHMP também considerou tranquilizador o facto de a dimensão das partículas da substância ativa ser controlada. Portanto, o CHMP considerou que as diferenças entre as diversas concentrações no que diz respeito à taxa *in vivo* de libertação do medicamento são muito improváveis. Relativamente ao risco de dissolução incompleta, o CHMP considera que as formulações de ensaio e referência exibiram um desempenho semelhante, o que indica um risco semelhante para todas as formulações. Além disso, a fração de glimepirida absorvida é constantemente descrita como não sendo dependente da dose e estando perto de 100 %, tal como evidenciado pela absorção rápida e completa pelo trato gastrointestinal com aumento linear em  $C_{máx}$  e AUC. Portanto, o CHMP considerou que a absorção não é dependente nem limitada pela dissolução do medicamento *in vivo* e que a baixa solubilidade da glimepirida não impede a concessão de uma bioisenção para as concentrações de 2, 3 e 4 mg.

Em conclusão, o CHMP considerou que as condições excepcionais de segurança referidas na *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* são aplicáveis a esta aplicação em particular, apesar da recomendação de que se devem realizar estudos de bioequivalência com a concentração mais elevada para substâncias com baixa solubilidade. Assim, o CHMP considerou que o estudo de bioequivalência em jejum realizado com a concentração de 1 mg foi aceitável e adequado para demonstrar a bioequivalência entre formulações de ensaio e de referência, garantindo simultaneamente a segurança dos indivíduos submetidos ao estudo. O CHMP também considerou que os dados biofarmacêuticos e farmacocinéticos apresentados confirmaram a sensibilidade adequada do método bioanalítico e reforçaram a aceitabilidade da bioisenção solicitada para as concentrações de 2, 3 e 4 mg. O CHMP considerou que não é previsível que um novo estudo de bioequivalência com a dose de 4 mg forneça um poder discriminatório significativamente melhor entre as diferentes formulações, atendendo às características biofarmacêuticas desta formulação da glimepirida, pelo que tal estudo seria desnecessário e eticamente inaceitável, dado o risco de hipoglicemia.

Portanto, o CHMP considerou que a relação benefício-risco do Glimepirida Parke-Davis e nomes associados é favorável.

### ***Fundamentos do parecer favorável***

Considerando que

- o CHMP reviu os dados disponíveis e as justificações apresentadas pelo Requerente,
- o CHMP levou em consideração o estudo de bioequivalência realizado como adequado para demonstrar a bioequivalência entre os produtos propostos e os de referência,
- o CHMP levou em consideração a bioisenção solicitada para as concentrações de 2, 3 e 4 mg aceitável,

o CHMP recomendou a concessão das autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem tal como nas

versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, como mencionado no Anexo III para o Glimpirida Parke-Davis e nomes associados (ver Anexo I).