

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Glimepirida Parke-Davis și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Glimepirida este un agent antihiperglicemic de generația a doua, pe bază de sulfoniluree, utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat prin regim alimentar și exercițiu fizic, administrat în monoterapie sau în asocieri cu insulina, la pacienții la care regimul alimentar și exercițiul fizic, împreună cu terapia orală antihiperglicemică nu au reușit să țină sub control glicemia. Glimepirida este autorizată în UE din 1996. Solicitantul a depus o cerere de autorizare de punere pe piață pentru Glimepirida Parke-Davis, pe baza declarațiilor de similaritate importantă cu produsul de referință de pe piață. În consecință, solicitantul a efectuat numai studiile de bioechivalență necesare. Totuși, au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la dovezile de bioechivalență, considerându-se că studiul efectuat pe comprimatul de 1 mg era insuficient pentru a oferi dovezi de bioechivalență pentru concentrațiile mai mari, deoarece studiile de bioechivalență pentru substanțele cu solubilitate scăzută trebuie efectuate la concentrația maximă, în conformitate cu *Orientările privind investigarea bioechivalenței* ale CHMP („Guideline on the investigation of bioequivalence”, CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Cor.), cu excepția cazului în care substanța activă este foarte solubilă sau dacă există motive de siguranță/tolerabilitate.

Prin urmare, în iunie 2012 a fost inițiată o procedură în conformitate cu articolul 29 alineatul (4). CHMP a evaluat studiul deschis, randomizat, comparativ de biodisponibilitate pentru glimepiridă sub formă de comprimate de 1 mg, în condiții de repaus alimentar, precum și justificările solicitantului privind conceptul studiului.

Solicitantul a declarat că a luat în considerare chestiunile de etică legate de riscul de hipoglicemie la adulții sănătoși atunci când a conceput studiul de bioechivalență. După o examinare a literaturii de specialitate disponibile, solicitantul a concluzionat că studiile în condiții de repaus alimentar privind glimepirida păreau să fie asociate cu un risc mare de hipoglicemie, chiar și la doza de 1 mg. Solicitantul a explorat ulterior acceptabilitatea efectuării unui studiu folosind comprimatul de 1 mg pentru a renunța la studiile care utilizează concentrațiile mai mari. Solicitantul a investigat solubilitatea substanței medicamentoase pe întreg intervalul de pH fiziologic și a confirmat solubilitatea foarte scăzută a glimepiridei. La o viteză de dizolvare atât de scăzută, solicitantul a considerat că până și concentrația de 1 mg are suficientă sensibilitate pentru a detecta diferențele de formulă. Solicitantul a considerat, de asemenea, că scăderea observată în ceea ce privește dizolvarea medicamentului putea fi atribuită exclusiv caracteristicilor inerente ale glimepiridei, și nu diferențelor de formulă. Cu privire la dimensiunea particulelor de substanță medicamentoasă, solicitantul a declarat că se utilizează o formă micronizată de glimepiridă, ceea ce garantează că 95% din particule au sub 10 μm și că 50% din particule au sub 4 μm. Solicitantul a declarat, de asemenea, că comprimatele propuse sunt concepute ca formule similare. În consecință, toate concentrațiile comprimatelor au aceeași greutate medie (170 mg) și o compoziție calitativă și cantitativă identică în ceea ce privește excipienții funcționali, cu excepția unor mici diferențe în cantitatea de lactoză monohidrat, care este folosită proporțional pentru a compensa diferențele de substanță activă (mai mică de 5% din greutatea totală a comprimatului) care rezultă din gama de concentrații ale comprimatelor. Acest lucru implică faptul că, la absorbția *in vivo*, compoziția diferitelor concentrații va avea același impact. În sfârșit, solicitantul a declarat că glimepirida prezintă proprietăți farmacocinetice lineare.

CHMP a evaluat justificările solicitantului și a fost de acord că glimepirida este asociată cu un risc de reacții hipoglicemice, în special la subiecții sănătoși, inclusiv la doza minimă de 1 mg. CHMP a revizuit, de asemenea, datele biofarmaceutice și a fost de acord că produsele propuse și cele de referință au profile de dizolvare similare, atunci când se compară concentrațiile de 1 mg și de 4 mg separat. CHMP a considerat că studiile de dizolvare au confirmat că dizolvarea scăzută a glimepiridei este legată de substanța medicamentoasă și nu de formulă, precum și că toate concentrațiile produsului propus au compoziție calitativă și cantitativă similară, ceea ce conduce la absorbție *in vivo* similară. De asemenea, CHMP a considerat reconfortant faptul că dimensiunea particulelor de substanță activă este controlată. Prin urmare, CHMP a considerat că este foarte improbabil să apară diferențe între diferitele concentrații în ceea ce privește viteza de eliberare *in vivo* a medicamentului. Cu privire la riscul de dizolvare incompletă, CHMP a considerat că formulele de test și de referință prezentau performanțe similare, ceea ce indică un risc similar pentru toate formulele. În plus, proporția de glimepiridă absorbită este descrisă în mod consecvent ca fiind independentă de doză și apropiată de 100%, astfel cum reiese din absorbția rapidă și completă în tractul gastrointestinal, odată cu creșterea lineară a Cmax și ASC. Prin urmare, CHMP a considerat că absorbția nu depinde sau nu este limitată de dizolvarea *in vivo* a medicamentului și că solubilitatea scăzută a glimepiridei nu împiedică acordarea unei bioderogări pentru concentrațiile de 2, 3 și 4 mg.

În concluzie, CHMP a considerat că, pentru această cerere specifică, sunt aplicabile condițiile excepționale referitoare la siguranță menționate în *Orientările privind investigarea bioechivalenței*, în pofida recomandării ca studiile de bioechivalență să fie efectuate la concentrația cea mai mare pentru substanțele cu solubilitate scăzută. Prin urmare, CHMP a considerat că studiul de bioechivalență în condiții de repaus alimentar efectuat folosind concentrația de 1 mg a fost acceptabil și adecvat pentru a demonstra bioechivalența dintre formulele de test și cele de referință, asigurând în același timp siguranța subiecților incluși în studiu. De asemenea, CHMP a considerat că datele biofarmaceutice și farmacocinetice prezentate au confirmat sensibilitatea adecvată a metodei bioanalitice și au susținut acceptabilitatea bioderogării solicitate pentru concentrațiile de 2, 3 și 4 mg. CHMP a considerat că nu se anticipează ca un studiu suplimentar de bioechivalență folosind doza de 4 mg să prevadă o capacitate de discriminare semnificativ mai mare între diferitele formule, date fiind caracteristicile biofarmaceutice ale acestei formule a glimepiridei, și că un astfel de studiu ar fi, în consecință, inutil și inacceptabil din punct de vedere etic, dat fiind riscul de hipoglicemie.

Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Glimepirida Parke-Davis și denumirile asociate este favorabil.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- CHMP a examinat datele disponibile și justificările prezentate de solicitant,
- CHMP a considerat studiul de bioechivalență efectuat ca fiind adecvat pentru a demonstra bioechivalența între produsul propus și cel de referință,
- CHMP a considerat acceptabilă bioderogarea solicitată pentru concentrațiile de 2, 3 și 4 mg,

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III pentru Glimepirida Parke-Davis și denumirile asociate (vezi Anexa I).