

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Glimepirida Parke-Davis a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Glimepirid je anti-hyperglykemická látka druhej generácie sulfonylmočovín používaná samotná u pacientov s cukrovkou 2. typu, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná liečbou pozostávajúcou z diéty a telesnej aktivity alebo v kombinácii s inzulínom u pacientov, u ktorých diéta a telesná aktivita spolu s perorálnou anti-hyperglykemickou liečbou nepomohli kontrolovať hladinu glukózy v krvi. Glimepirid je v Európskej únii povolený od roku 1996. Žiadateľ predložil žiadosť o udelenie povolenia na uvedenie lieku Glimepirida Parke-Davis na trh na základe podstatnej podobnosti s referenčným liekom, ktorý je už na trhu. Žiadateľ preto uskutočnil len požadované štúdie o bioekvivalencii. Vznikli však výhrady týkajúce sa dôkazu o bioekvivalencii, keďže štúdia uskutočnená s 1 mg tabletou sa nepovažovala za dostatočnú na poskytnutie dôkazu o bioekvivalencii pre vyššie sily, pretože štúdie o bioekvivalencii pre látky s nízkou rozpustnosťou by sa podľa Usmernenia výboru CHMP o skúmaní bioekvivalencie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) mali vykonať pri najvyššej sile, pokiaľ je účinná látka vysoko rozpustná alebo ak na to existujú dôvody z hľadiska bezpečnosti/tolerovateľnosti.

V júni 2012 sa preto podľa článku 29 ods. 4 začalo konanie. Výbor CHMP vyhodnotil otvorenú randomizovanú komparatívnu štúdiu biologickej dostupnosti glimepiridu v dávke 1 mg tablety v podmienkach užívania lieku nalačno, ako aj odôvodnenia žiadateľa o rozvrhu štúdie.

Žiadateľ uviedol, že pri rozvrhu štúdie o bioekvivalencii posudzoval etické výhrady súvisiace s rizikom hypoglykémie u zdravých dospelých. Žiadateľ po preskúmaní dostupnej literatúry dospel k záveru, že štúdie skúmajúce podávanie lieku nalačno zahŕňajúce glimepirid boli zrejme spojené so značnou mierou rizika hypoglykémie, dokonca aj v prípade 1 mg dávky. Žiadateľ následne preskúmal prijateľnosť vykonávania štúdie pomocou 1 mg tablety s cieľom upustiť od štúdií používajúcich vyššiu silu. Žiadateľ preskúmal rozpustnosť účinnej látky v rozsahu fyziologického pH a potvrdil veľmi nízku rozpustnosť glimepiridu. Na základe tejto nízkej miery rozpustnosti sa žiadateľ domnieval, že dokonca aj sila 1 mg je dostatočne silná na zistenie rozdielov v liekových formách. Žiadateľ sa takisto domnieval, že zistený pokles rozpustnosti lieku by sa mohol pripísať výlučne vnútorným vlastnostiam glimepiridu a nie rozdielom v liekových formách. Pokiaľ ide o veľkosť častíc účinnej látky, žiadateľ uviedol, že sa používa mikronizovaný stupeň glimepiridu, čím sa zabezpečí, že 95 % častíc bude pod 10 μm a 50 % častíc pod 4 μm . Žiadateľ takisto uviedol, že navrhované tablety sa vyrábajú ako podobné liekové formy. Sily tabliet majú teda rovnakú priemernú hmotnosť (170 mg) a totožné kvalitatívne a kvantitatívne zloženie pre všetky funkčné pomocné látky, s výnimkou malých rozdielov v množstve monohydrátu laktózy pomocnej látky, úmerne použitého na kompenzáciu rozdielov v obsahu účinnej látky (menej než 5 % celkovej hmotnosti tablety), ktoré vyplývajú z rôznych síl tabliet. To znamená, že zloženie rôznych síl bude mať na absorpciu in vivo rovnaký vplyv. Žiadateľ nakoniec uviedol, že glimepirid má lineárne farmakokinetické vlastnosti.

Výbor CHMP posúdil odôvodnenia žiadateľa a súhlasil, že glimepirid je spojený s rizikom hypoglykemickej reakcie najmä u zdravých jedincov, a to aj pri najnižšej 1 mg dávke. Výbor CHMP takisto preskúmal biofarmaceutické údaje a súhlasil, že navrhované a referenčné lieky majú pri samostatnom porovnaní sily 1 mg a 4 mg podobný profil rozpustnosti. Výbor CHMP sa domnieval, že

štúdie skúmajúce rozpustnosť potvrdili, že nízka rozpustnosť glimepiridu súvisí skôr s účinnou látkou ako s liekovou formou a že všetky sily navrhovaného lieku majú podobné kvalitatívne a kvantitatívne zloženie vedúce k podobnej absorpcii in vivo. Výbor CHMP takisto zvažil skutočnosť, že veľkosť častíc účinnej látky sa kontroluje do tej miery, aby bola uspokojivá. Výbor CHMP preto zastával názor, že rozdiely medzi rôznymi silami so zreteľom na mieru uvoľňovania lieku in vivo sú veľmi nepravdepodobné. Pokiaľ ide o riziko neúplného rozpustenia, výbor CHMP sa domnieval, že testované a referenčné liekové formy vykazovali podobný účinok, čo poukazovalo na podobné riziko pre všetky liekové formy. Navyše, časť absorbovaného glimepiridu sa konzistentne opisuje ako nezávislá od dávky a dosahujúca takmer 100 %, ako to vyplýva z rýchlej a úplnej absorpcie z gastrointestinálneho traktu s lineárnym zvýšením C_{max} a AUC. Výbor CHMP sa preto domnieval, že absorpcia nie je závislá od rozpustnosti lieku in vivo alebo ňou obmedzená a že nízka rozpustnosť glimepiridu nebráni upustiť od štúdií bioekvivalencie pre sily 2, 3 a 4 mg.

Výbor CHMP bol preto toho názoru, že mimoriadne podmienky týkajúce sa bezpečnosti uvedenej v Usmerneniach o skúmaní bioekvivalencie sú na túto konkrétnu žiadosť uplatniteľné aj napriek odporúčaniam, že štúdie o bioekvivalencii by sa v prípade látok s nízkou rozpustnosťou mali vykonávať s najvyššími silami. Výbor CHMP preto usúdil, že vykonaná štúdia bioekvivalencie v podmienkach užívania lieku nalačno v sile 1 mg je prijateľná a primeraná na preukázanie bioekvivalencie medzi testovanými a referenčnými liekovými formami so súčasným zaistením bezpečnosti subjektov štúdie. Výbor CHMP takisto usúdil, že predložené biofarmaceutické a farmakokinetické údaje potvrdili primeranú citlivosť bioanalytickej metódy a podporil prijateľnosť požadovaného upustenia od štúdie bioekvivalencie pre sily 2, 3 a 4 mg. Výbor CHMP usúdil, že sa nepredpokladá, že ďalšia štúdia bioekvivalencie použitím 4 mg dávky zabezpečí podstatne lepšiu rozlišovaciu schopnosť medzi rôznymi liekovými formami vzhľadom na biofarmaceutické vlastnosti tejto liekovej formy glimepiridu a na to, že takáto štúdia by vzhľadom na riziko hypoglykémie bola zbytočná a eticky neprijateľná.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosov a rizík lieku Glimepirida Parke-Davis a súvisiace názvy je priaznivý.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a odôvodnenia, ktoré predložil žiadateľ,
- výbor CHMP považoval vykonanú štúdiu o bioekvivalencii za primeranú na preukázanie bioekvivalencie medzi navrhovanými a referenčnými liekmi,
- výbor CHMP považoval požadované upustenie od štúdie bioekvivalencie pre sily 2, 3 a 4 mg za prijateľné,

Výbor CHMP odporučil udeliť povolenia na uvedenie lieku Glimepirida Parke-Davis a súvisiace názvy (pozri prílohu I) na trh. V prílohe III sa nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľa v konečnom znení, ku ktorému sa dospelo počas konania v rámci koordinačnej skupiny.