

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skälen till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Glimepirida Parke-Davis och associerade namn (se bilaga I)

Glimepirid är ett andra generationens sulfonylureapreparat som används för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2 som inte uppnår tillfredsställande kontroll av blodsockret med enbart kost och motion eller i kombination med insulin för patienter för vilka kost och motion plus en oral behandling mot hyperglykemi inte räcker för att kontrollera blodsockret. Glimepirid har varit godkänt i EU sedan 1996. Sökanden lämnade in en ansökan om godkännande för försäljning av Glimepirida Parke-Davis som bygger på att väsentlig likhet hävdas med det referensläkemedel som saluförs. Sökanden har därför endast utfört de bioekvivalensstudier som krävs. Invändningar har dock rests mot bevisen för bioekvivalens. Skälet till detta är att en studie utförd med 1 mg-tabletten inte ansågs räcka för att visa bioekvivalens för de högre styrkorna, eftersom bioekvivalensstudier av substanser med låg löslighet enligt CHMP:s riktlinje för undersökning av bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) bör utföras med den högsta styrkan, förutom om den aktiva substansen är mycket löslig eller om det finns säkerhets- eller tolerabilitetsrelaterade orsaker som talar emot.

Ett förfarande enligt artikel 29.4 utlöstes därför i juni 2012. CHMP bedömde den öppna, randomiserade, jämförande biotillgänglighetsstudien av glimepirid 1 mg tabletter i fastande och sökandens motivering för studiens utformning.

Sökanden angav att studiens utformning tog hänsyn till etiska överväganden i samband med risken för hypoglykemi hos friska vuxna. Efter en genomgång av den tillgängliga litteraturen hade sökanden dragit slutsatsen att studier i fastande med glimepirid föreföll vara förknippade med en betydande risk för hypoglykemi, redan vid dosen 1 mg. Sökanden utredde därefter om det kunde vara godtagbart att utföra en studie med 1 mg-tabletten för att inte behöva utföra studier med högre styrkor. Sökanden undersökte den aktiva substansens löslighet i det fysiologiska pH-intervallet och bekräftade att glimepirid har mycket låg löslighet. På grund av den låga lösligheten ansåg sökanden att redan styrkan 1 mg ger tillräcklig känslighet för att skillnader mellan läkemedelsformerna ska upptäckas. Sökanden ansåg också att den observerade minskningen av läkemedlets löslighet helt kunde tillskrivas glimepirids inneboende egenskaper och inte berodde på skillnader mellan läkemedelsformerna. När det gäller den aktiva substansens partikelstorlek hävdade sökanden att en mikroniserad grad av glimepirid används som garanterar att 95 procent av partiklarna är mindre än 10 µm och 50 procent av partiklarna är mindre än 4 µm. Sökanden uppgav också att de föreslagna tablettorna har utvecklats som "dubbelgångarformer" ("lookalike formulations"). Därför har alla tablettstyrkor samma medelvikt (170 mg) och identisk kvalitativ och kvantitativ sammansättning av funktionella hjälpämnen, med undantag av små skillnader i fråga om mängden av fyllmedlet laktosmonohydrat som används proportionellt för att kompensera för skillnaderna i innehållet av aktiv substans (mindre än 5 procent av tablettens totalvikt) som de olika tablettstyrkorna medför. Detta skulle innebära att de olika styrkornas sammansättning bör ha samma verkan på absorptionen *in vivo*. Slutligen hävdade sökanden att glimepirid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper.

CHMP bedömde sökandens motiveringar och är enig med sökanden om kopplingen mellan glimepirid och risken för hypoglykemiska reaktioner, särskilt hos friska försökspersoner, även med den lägsta dosen på 1 mg. CHMP granskade också biofarmaceutiska data och bekräftade att det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet har likartade löslighetsprofiler när man jämför 1 mg-styrkan och 4 mg-styrkan var för sig. CHMP ansåg att löslighetsstudierna bekräftade att glimepirids låga löslighet

beror på den aktiva substansen och inte på läkemedelsformen och att alla styrkor av det föreslagna läkemedlet har likartad kvalitativ och kvantitativ sammansättning och därmed likartad absorption *in vivo*. CHMP ansåg även att den aktiva substansens partikelstorlek står under tillfredsställande kontroll. Därför ansåg CHMP det mycket osannolikt att det skulle föreligga skillnader i läkemedlets frisättningshastighet *in vivo* mellan de olika styrkorna. När det gäller risken för ofullständig upplösning ansåg CHMP att test- och referensformerna uppvisade ett likartat beteende, vilket tyder på att risken är densamma för alla former. Dessutom beskrivs den absorberade fraktionen av glimepirid konsekvent som icke dosberoende och nära 100 procent, vilket framgår av det snabba och fullständiga upptaget från magtarmkanalen med linjärt ökande C_{max} och AUC. Därför ansåg CHMP att absorptionen inte är beroende av eller begränsas av läkemedlets löslighet *in vivo* och att glimepirids låga löslighet inte utgör något hinder för ett undantag från kravet på att visa bioekvivalens ("biowaiver") vid styrkorna 2, 3 och 4 mg.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att de undantagsförhållanden rörande säkerhet som det hänvisas till i riktlinjen för undersökning av bioekvivalens är tillämpliga på denna specifika ansökan, trots rekommendationen att bioekvivalensstudier bör utföras med den högsta styrkan för substanser med låg löslighet. CHMP ansåg därför att den bioekvivalensstudie i fastande som utförts med styrkan 1 mg var godtagbar och tillräcklig för att visa bioekvivalens mellan test- och referensformen, samtidigt som tillräcklig hänsyn togs till studiedeltagarnas säkerhet. CHMP ansåg också att de biofarmaceutiska och farmakokinetiska data som presenterades bekräftade att analysmetoden för att visa bioekvivalens var tillräckligt känslig och gav stöd för att undantag kunde göras från kravet på att visa bioekvivalens för styrkorna 2, 3 och 4 mg. CHMP ansåg att en ytterligare bioekvivalensstudie med dosen 4 mg inte kunde förväntas visa signifikant bättre särskiljningsförmåga mellan de olika formerna med tanke på denna glimepiridformulerings biofarmaceutiska egenskaper, och menade att en sådan studie därför skulle vara onödig och etiskt oacceptabel på grund av risken för hypoglykemi.

CHMP ansåg därför att nytta-riskförhållandet för Glimepirida Parke-Davis och associerade namn är gynnsamt.

Skäl till positivt yttrande

CHMP har rekommenderat beviljande av godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i de slutliga versioner som utarbetades under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III för Glimepirida Parke-Davis och associerade namn (se bilaga I), av följande skäl:

- CHMP har granskat de tillgängliga data och motiveringar som lämnades in av sökanden.
- CHMP ansåg att den bioekvivalensstudie som genomförts räcker för att visa att bioekvivalens föreligger mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet.
- CHMP ansåg att det begärda undantaget från kravet på att visa bioekvivalens för styrkorna 2, 3 och 4 mg kunde godtas.