

II. melléklet

Tudományos következtetések és a pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Glimepirida Parke-Davis és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A glimepirid egy második generációs, szulfonilurea típusú antihyperglykémias szer, amelyet olyan betegeknél alkalmaznak, akiknek 2-es típusú cukorbetegsége nem kezelhető kielégítően diétával és testmozgással, vagy inzulinval kombinálva alkalmazható olyan betegeknél, akiknél a diéta és a testmozgás plusz az orális antihyperglykémias terápia nem szabályozta megfelelően a vércukorszintet. A glimepirid 1996 óta engedélyezett az Európai Unióban. A kérelmező a Glimepirida Parke-Davis készítményre vonatkozóan forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be azon az alapon, hogy alapvetően hasonló a forgalomban lévő referenciakészítményhez. A kérelmező ezért csak a szükséges bioekvivalencia-vizsgálatokat végezte el. Aggályok merültek fel azonban a bioekvivalencia bizonyítékát illetően. Az 1 mg-os tablettával végzett vizsgálatot nem tekintették megfelelőnek a magasabb hatásereőségek bioekvivalenciájának bizonyításához, mivel a rosszul oldódó anyagok bioekvivalencia vizsgálatait, a bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó CHMP irányelv (*Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) szerint a legnagyobb hatásereőséget használva kell végezni, kivéve, ha a hatóanyag nagyon jól oldódik, vagy biztonságossági/tolerálhatósági okokból.

Ezért 29. cikk (4) bekezdése szerinti eljárást indítottak 2012 júniusában. A CHMP értékelte az éhomi körülmények között alkalmazott glimepirid 1 mg tabletták nyílt elrendezésű, randomizált, összehasonlító biohasznosulási vizsgálatát és a kérelmező által a vizsgálat elrendezésére vonatkozóan benyújtott indoklásokat.

A kérelmező kijelentette, hogy a bioekvivalencia vizsgálat tervezésekor figyelembe vette az egészséges felnőtteknél jelentkező hipoglikémia kockázatahoz kapcsolódó etikai aggályokat. A rendelkezésre álló szakirodalom áttekintését követően a kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a glimepiridet alkalmazó éhomi vizsgálatok feltehetően a hipoglikémia jelentős kockázatával járnak még az 1 mg-os dózis esetében is. A kérelmező ezt követően megvizsgálta, hogy elfogadható-e, ha az 1 mg-os tablettával végzik a vizsgálatot a célból, hogy felmentést kapjon a magasabb hatásereőségekkel végzett vizsgálatok végrehajtása alól. A kérelmező megvizsgálta a hatóanyag oldhatóságát a teljes élettani pH-tartományban, és megerősítette a glimepirid nagyon alacsony oldhatóságát. A kérelmező úgy vélte, hogy ilyen alacsony oldódási sebesség mellett még az 1 mg-os hatásereőség is kellően érzékeny az egyes készítmények összetételében található különbségek kimutatásához. A kérelmező figyelembe vette továbbá, hogy a gyógyszer oldódásában megfigyelt csökkenés teljes egészében a glimepirid sajátosságainak, nem pedig az összetételben található különbségeknek tulajdonítható. A hatóanyag részecskeméretét illetően a kérelmező kijelentette, hogy mikronizált minőségű glimepiridet használnak, ami biztosítja, hogy a részecskék 95%-ának mérete 10 µm, és 50%-ának mérete 4 µm alatt van. A kérelmező azt is kijelentette, hogy a javasolt tablettákat hasonló készítményként fejlesztik ki. Ennek eredményeképpen minden egyes tablettakerősség ugyanazzal az átlagsúllyal (170 mg), valamint a funkcionális kötőanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetétellel rendelkezik azzal a kivétellel, hogy kis különbségek vannak a laktóz monohidrát töltőanyag mennyiségében, amelyet a hatóanyag-tartalomban (a tablettá összsúlyának kevesebb mint 5%-a) a különféle tablettakerősségek miatt megmutatkozó különbségek arányos kompenzálására alkalmaznak. Ez azt jelenti, hogy a különféle hatásereőségek összetétele ugyanolyan hatást fog kifejteni az *in vivo* felszívódásra. Végül a kérelmező kijelentette, hogy a glimepirid lineáris farmakokinetikát mutat.

A CHMP kiértékelte a kérelmező által benyújtott indoklásokat, és egyetértett azzal, hogy a glimepirid – különösképpen egészséges alanyok esetében – a hipoglikémiás reakciók jelentős kockázatával jár még a legalacsonyabb 1 mg-os dózis esetében is. A CHMP felülvizsgálta a biológyszerészeti adatokat is, és egyetértett azzal, hogy a javasolt és a referencia termékeknek hasonló az oldódási profiljuk, amennyiben az 1 mg-os és a 4 mg-os hatáserősséget külön vetik össze. A CHMP úgy vélte, a feloldódási vizsgálatok megerősítik, hogy a glimepirid alacsony mértékű oldódása a hatóanyaggal, nem pedig az összetétellel függ össze, és hogy a javasolt termék valamennyi hatáserősségének hasonló a minőségi és mennyiségi összetétele, ami hasonló *in vivo* felszívódáshoz vezet. A CHMP megnyugtatónak találta azt a tényt, hogy a hatóanyag részecskemérete szabályozott. Ezért a CHMP véleménye szerint nagyon csekély annak a valószínűsége, hogy eltérés lenne a különféle hatáserősségek között az *in vivo* hatóanyag-felszabadulási sebességben. A nem teljes oldódás kockázatára vonatkozóan a CHMP úgy vélte, hogy a teszt- és referenciakészítmények hasonló teljesítményt mutattak, jelezve, hogy a kockázat valamennyi összetétel esetében hasonló. Továbbá, a glimepirid felszívódott hányadát következetesen nem dóziszfüggőként és közel 100%-osként írták le, amit az emésztőrendszerből történő gyors és teljes felszívódás, és a C_{max} és az AUC lineáris növekedése bizonyít. A CHMP ezért azon a véleményen volt, hogy a felszívódás nem függ az *in vivo* hatóanyag-kioldódástól, az *in vivo* hatóanyag-kioldódás pedig nem korlátozza a felszívódást, valamint hogy a glimepirid rossz oldhatósága nem gátolja a 2, 3 és 4 mg-os hatáserősségekre vonatkozó ún. biowaiver (a bioekvivalencia vizsgálatok *in vivo* kioldási tesztekkel helyettesíthetők) kiadását.

Összefoglalva, a CHMP véleménye szerint a biztonságossághoz kapcsolódó és a *Bioekvivalencia vizsgálatának irányelve (Guideline on the Investigation of Bioequivalence)* c. kiadványban leírt kivételes feltételek érvényesek erre a bizonyos kérelemre, annak az ajánlásnak az ellenére, hogy rossz oldhatóságú anyagok esetében a bioekvivalencia vizsgálatokat a legmagasabb hatáserősséggel kell elvégezni. A CHMP ezért úgy vélte, hogy az 1 mg hatáserősséggel végrehajtott éhomi bioekvivalencia vizsgálatok elfogadhatók és megfelelően bizonyítják a teszt- és referenciakészítmények közötti bioekvivalenciát, és emellett biztosítják a vizsgálati alanyok biztonságát. A CHMP úgy vélte továbbá, hogy a bemutatott biológyszerészeti és farmakokinetikai adatok megerősítik a bioanalitikai módszer megfelelő érzékenységet, és szintén alátámasztják a 2, 3 és 4 mg hatáserősségekre vonatkozó kérelmezett biowaiver elfogadhatóságát. A CHMP úgy vélte, hogy a glimepirid biológyszerészeti tulajdonságai alapján a 4 mg-os dózissal végzett további bioekvivalencia vizsgálat segítségével sem lehetne lényegesen nagyobb különbséget tenni a különféle készítmények között, és ezért az ilyen vizsgálat felesleges, és tekintetbe véve a hipoglikémia kockázatát, etikai szempontból elfogadhatatlan lenne.

A CHMP ezért azon a véleményen volt, hogy a Glimepirida Parke-Davis és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- a CHMP áttekintette a rendelkezésre álló adatokat és a kérelmező által benyújtott indoklásokat,
- a CHMP úgy vélte, hogy a végrehajtott bioekvivalencia vizsgálat megfelelően bizonyítja a javasolt és a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát,
- a CHMP úgy vélte, hogy a 2, 3 és 4 mg hatáserősségek esetében kérvényezett biowaiver elfogadható,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását; az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató nem változnak a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során kidolgozott, és a Glimepirida Parke-Davis és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) III. mellékletében leírt végső változathoz képest.