

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Glimepirida Parke-Davis e denominazioni associate (vedere Allegato I)

La glimepiride è una sulfanilurea di seconda generazione con azione antiperglicemica, che si utilizza nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato dalla dieta e dall'esercizio fisico soltanto oppure in combinazione con l'insulina nei pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la dieta, l'esercizio fisico e la somministrazione di una terapia antiperglicemica orale. Negli Stati membri dell'Unione europea la glimepiride ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio fin dal 1996. Il richiedente ha presentato la domanda per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Glimepirida Parke-Davis rivendicando una sostanziale similarità rispetto al prodotto di riferimento già in commercio. Per tale motivo, il richiedente ha condotto soltanto gli studi di bioequivalenza richiesti. Tuttavia, sono stati sollevati dei dubbi sulla dimostrazione della bioequivalenza dovuti al fatto che lo studio condotto con la compressa da 1 mg non è sufficiente a dimostrare la bioequivalenza per le potenze più elevate, giacché gli studi di bioequivalenza per le sostanze poco solubili dovrebbero essere condotti alla potenza più elevata, come prescritto dalle *Linee Guida sullo Studio della Bioequivalenza* del CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), fatto salvo il caso in cui il principio attivo sia altamente solubile o sussistano ragioni legate alla sicurezza/tollerabilità.

Nel giugno 2012 è stata, pertanto, avviata una procedura in conformità con l'art. 29, paragrafo 4.

Il CHMP ha valutato lo studio comparato, randomizzato, in aperto sulla biodisponibilità basato sulla somministrazione di compresse di glimepiride da 1 mg a digiuno e le giustificazioni addotte dal richiedente in merito al disegno dello studio.

Il richiedente ha dichiarato di aver tenuto conto delle preoccupazioni di ordine etico correlate al rischio di ipoglicemia negli adulti sani nell'elaborazione del disegno dello studio sulla bioequivalenza. Sulla base della letteratura disponibile, il richiedente ha concluso che gli studi sulla somministrazione della glimepiride a digiuno sembrano essere associati con un rischio considerevole di ipoglicemia anche con la dose da 1 mg. A seguito di ciò, il richiedente ha verificato se fosse accettabile condurre uno studio utilizzando la compressa da 1 mg al fine di chiedere l'esenzione dalla presentazione degli studi condotti con potenze più elevate. Il richiedente ha verificato la solubilità del principio attivo nell'intervallo del pH fisiologico, confermando che la glimepiride ha una scarsissima solubilità. Sulla base di un così basso tasso di dissoluzione, il richiedente ha ritenuto che anche la dose da 1 mg è abbastanza sensibile per individuare differenze tra le varie formulazioni. Il richiedente ha, inoltre, considerato che la ridotta dissoluzione del farmaco osservata può essere attribuita esclusivamente alle caratteristiche intrinseche della glimepiride e non alle differenze tra la biodisponibilità delle formulazioni. Per quanto concerne la granulometria del principio attivo, il richiedente ha dichiarato di aver usato un granulo micronizzato di glimepiride, garantendo che per il 95% le particelle sono più piccole di 10 µm e per il 50% di 4 µm. Il richiedente ha dichiarato, altresì, che le compresse proposte sono sviluppate sotto forma di formulazioni. Di conseguenza, tutte le potenze delle compresse hanno lo stesso peso medio (170 mg) e identica composizione qualitativa e quantitativa in termini di eccipienti funzionali ad eccezione di minime differenze nella quantità del riempitivo monoidrato di lattosio utilizzato proporzionalmente per compensare le differenze del contenuto del principio attivo (meno del 5% del peso totale della compressa), che risulta dal variare delle potenze delle compresse. Ciò significa che la composizione

delle diverse potenze avrà lo stesso impatto sull'assorbimento *in vivo*. Infine, il richiedente ha dichiarato che la glimepiride evidenzia proprietà farmacocinetiche lineari.

Dopo aver valutato le giustificazioni addotte dal richiedente, il CHMP ha convenuto che la glimepiride è associata ad un rischio di reazioni ipoglicemiche, soprattutto nei soggetti sani, anche alla dose più bassa di 1 mg. Inoltre, il CHMP ha rivisto le caratteristiche biofarmaceutiche e ha convenuto che i prodotti proposti e quelli di riferimento presentino un analogo profilo di dissoluzione se si comparano le potenze di 1 mg e di 4 mg separatamente. Il CHMP ha tenuto conto del fatto che gli studi sulla dissoluzione hanno confermato che la scarsa solubilità della glimepiride è legata al principio attivo e non alla formulazione e che tutte le potenze del prodotto proposto hanno composizione qualitativa e quantitativa analoga che corrisponde ad una simile capacità di assorbimento *in vivo*. In aggiunta, il CHMP ha ritenuto rassicurante il fatto che la granulometria del principio attivo è controllata. Pertanto, il CHMP ha espresso il parere che le differenze tra le diverse potenze per quanto concerne la percentuale di rilascio del farmaco *in vivo* sono molto improbabili. Con riferimento al rischio di dissoluzione incompleta, il CHMP ha ritenuto che le formulazioni oggetto di studio e di riferimento mostrano un comportamento comparabile, ad indicare un rischio comparabile per tutte le formulazioni. Inoltre, la frazione di glimepiride assorbita è descritta coerentemente come non dose-dipendente e vicina al 100%, come dimostrato dal rapido e completo assorbimento a livello gastro-intestinale con incremento lineare di C_{max} e AUC. Di conseguenza, il CHMP ha espresso il parere che l'assorbimento non è dipendente o limitato dalla dissoluzione del farmaco *in vivo* e che la scarsa solubilità della glimepiride non impedisce di concedere l'esenzione dall'esecuzione di tali studi (biowaiver) per le potenze da 2, 3 e 4 mg.

In conclusione, il CHMP ha espresso il parere che le condizioni eccezionali riguardanti la sicurezza di cui alle *Linee Guida sullo Studio della Bioequivalenza* sono applicabili a questa particolare istanza, nonostante la raccomandazione che gli studi di bioequivalenza si debbano svolgere con la potenza più elevata per le sostanze con scarsa solubilità. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che lo studio di bioequivalenza condotto a digiuno con la potenza da 1 mg è accettabile e adeguato per dimostrare la bioequivalenza tra le formulazioni oggetto di studio e di riferimento, garantendo al tempo stesso la sicurezza dei soggetti in test. Il CHMP ha, inoltre, tenuto conto che i dati biofarmaceutici e farmacocinetici presentati confermano l'adeguata sensibilità del metodo bioanalitico ed in più supportano l'accettabilità dell'esenzione (biowaiver) richiesta per le potenze da 2, 3 e 4 mg. Il CHMP ha ritenuto che un ulteriore studio di bioequivalenza con la dose da 4 mg non si prevede possa fornire un potere discriminatorio significativamente migliore tra le diverse formulazioni, date le proprietà biofarmaceutiche di questa formulazione della glimepiride e tenendo conto del fatto che tale studio sarebbe, pertanto, superfluo ed eticamente inaccettabile in virtù del rischio di ipoglicemia.

Il CHMP è, pertanto, del parere che il rapporto rischio-beneficio di Glimepirida Parke-Davis e delle denominazioni associate è favorevole.

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo

Considerato che

- il CHMP ha esaminato i dati disponibili e le giustificazioni addotte dal richiedente;
- il CHMP ha ritenuto che lo studio di bioequivalenza condotto è accettabile e adeguato per dimostrare la bioequivalenza tra il prodotto proposto e quello di riferimento;
- il CHMP ha ritenuto accettabile l'esenzione dall'esecuzione di tali studi (biowaiver) richiesta per le potenze da 2, 3 e 4 mg;

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali rimangono immutate le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'Allegato III per Glimepirida Parke-Davis e denominazioni associate (vedere Allegato I).