

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ, ЗАЯВИТЕЛИ В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Белгия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Дания		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Естония		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annu ses	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Финландия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Германия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalatio n, Suspension	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Гърция		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol/Sandoz	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Унгария		HEXAL AG, Industriestr. 25,	Salbutamol Sandoz 100 µg	100 µg/доза	Суспензия под налягане за	Инхалаторно приложение	

		83607 Holzkirchen Германия	túlnyomásos inhalációs szuszpenzió		инхалация		
Италия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Латвия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aeroso ls inhalacijam, suspensija	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Литва		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Холандия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Норвегия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Полша		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607	SalbuLEK	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	

		Holzkirchen Германия					
Португалия		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holtzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Словения		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holtzkirchen Германия	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Испания		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holtzkirchen Германия	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Швеция		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holtzkirchen Германия	Sabumalin	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	
Обединеното кралство		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holtzkirchen Германия	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/доза	Суспензия под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение	

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА SABUMALIN И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Sabumalin е дозиращ аерозолен инхалатор, съдържащ суспензия от салбутамол сулфат 100 µg/спрей с HFA 134a като пропелент. Заявленията за разрешение за употреба са подадени като хибридни заявления по член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и референтният продукт на ЕС е Sultanol Dosier-Aerosol (Sultanol дозиращ аерозол) 100 µg/доза, Druckgasinhalation (инхалация с налягане), суспензия, (GlaxoSmithKline). Референтният продукт в Швеция е Ventoline Evohaler 0,1 mg/доза (GlaxoSmithKline AB). Показанието, за което се кандидатства, е „симптоматично лечение на бронхоспазм, дължащ се на бронхиална астма, хроничен бронхит, хронична обструктивна белодробна болест и емфизем. Профилактика на астма, индуцирана от физически усилия и алергени“. Заявителят представя документация за фармацевтичната и клиничната ефикасност и за безопасността, но няколко държави-членки не считат за възможно одобряването на продукта въз основа само на представените *in vitro* данни. Съществени възражения са повдигнати и тъй като основните проблеми относно качеството (*in vitro* еквивалентност на референтния продукт) и недостатъчното количество на клиничните проучвания не са могли да бъдат разрешени, редица възражаващи заинтересовани държави-членки отнасят процедурата CHMP.

Критична оценка

CHMP приема списък с въпроси, обобщаващ редица неразрешени проблеми, които да бъдат разгледани и подкрепени с доказателства от заявителя. След оценката на отговора на заявителите на списъка с въпроси от CHMP, CHMP счита, че представените отговори не подкрепят съпоставимостта на продукта на заявителя с референтния продукт. Предоставените данни за разпределението на частиците по големина не позволяват да се предвиди модела на отлагане в белите дробове, засягащ клиничната ефикасност и безопасност, като аеродинамичното разпределение на частиците по големина се различава значително между двата продукта. CHMP заключава, че продуктът, за който се кандидатства, не е показал достатъчно сходство с референтния продукт за установяване на терапевтична еквивалентност по отношение на ефикасността и безопасността и затова приема списък от седем неразрешени проблема, които следва да бъдат решени от заявителя.

*Въпрос 1 - Заявителят трябва да предостави протокола от *in vitro* сравненията на разпределението на частиците по големина в сухи условия, влажни условия, както и със спейсър, където цялата информация е трябвало да бъде предварително уточнена, например цел, размер на извадката, необходима за доказване на еквивалентност на предварително определени сборни етапи, в рамките на предварително определен приемлив диапазон, на предварително определените партии и предварително определените статистически методи. Също така трябва да се представи окончателният доклад от трите сравнения, посочващ датите на провеждане на проучването, необработените данни и резултатите от проучването, съответстващи на сертификата за качество.*

Заявителят посочва, че преди сравнението *in vitro* не е създаден протокол, но са използвани работни документи с предварително определени критерии, както и че партидите на изследвания продукт са освободени и тествани за стабилност, според протоколите от отдела за контрол на качеството. Заявителят предоставя специфични протоколи за всеки проблем за изследваните и генеричните продукти, показващ, че подходът за демонстрация на *in vitro* еквивалентност следва планирана и разумна концепция. В допълнение заявителят представя консолидиран окончателен протокол, съставен от всички единични протоколи, комбинирани ретроспективно, както и ретроспективно комбиниран доклад от всички съответстващи доклади от проучвания, включително необработените данни и резултатите от проучвания.

CHMP отчита отговора на заявителя, но смята, че данните не са анализирани в съответствие с методологичните изисквания за клинично сравнение. Новият официален протокол от извършения

ретроспективен анализ и новият окончателен доклад за *in vitro* данните показват, че 90% CI (доверителен интервал) остават извън приемливия диапазон за етап 0, етап 1 и етап 2 от 15% или 20% и в рамките на 20% CI, но извън 15% CI за етап 3, при 90% CI. CHMP не се съгласява, че това количество от лекарството е твърде малко, за да има практическо значение и освен това не може да подкрепи твърдението на заявителя, че етап 1 се отнася само до безопасността. Използваният метод на сливане и добавянето на спейсър вероятно може да прикрие разликите в качеството между двата продукта. Поради това CHMP счита, че *in vivo* данните ще са необходими, за да се потвърди терапевтичната еквивалентност.

Въпрос 2 - Обосновката на заявителя на избраното обединяване на етапите е неприемливо. Заявителят трябва да обоснове:

- а. Защо сравнението на всичките отделни етапи не е по-проницателно за откриване на разликите между лекарствените формулировки, които могат да имат клинично значение.*
- б. Защо частиците от 6 µm или до 8 µm, които се отлагат в етап 1, се вземат под внимание само относно безопасността.*
- в. Заявителят трябва да обсъди защо диапазонът на частиците, които се отлагат в големите провеждащи интраторакални дихателни пътища, са обединени, вместо да се изследват с най-висока точност и прецизност във възможно най-голям брой категории (етапи).*

Заявителят представя *in vitro* данни, за да покаже *in vitro* еквивалентност между изследвания и референтния продукт и представя мотивите за обединяване на данните, включително и второ обединяване, използвайки следните групирани етапи: гърло отделно (орофарингеално отлагане и следователно погълната доза); Обединяване 1: Етап 0, 1 и 2 (големи частици, които не могат да се вдишат, отложени в горните дихателни пътища, които могат да бъдат игнорирани като клинично незначителни); Обединяване 2: Етап 3, 4 и 5 (доза от фини частици между 1,1 и 4,5 µm, които се отлагат в бронхите и са с предсказваща стойност относно *in vivo* бронходилаторна ефикасност и относно плазмената концентрация (C_{max})(ранна белодробна бионаличност)) и Обединяване 3: Етап 6, 7 и филтър (отразява свръхфините частици, отложени в алвеолите). Частици > 4,5 µm се поглъщат и допринасят незначително за ранната системна бионаличност (като C_{max}) и максималните нежелани събития от инхалирания салбутамол. Заявителят съобщава, че представените *in vitro* данни могат да предскажат фармакокинетична биеквивалентност за C_{max} , както и за върховите отговори на дихателните пътища и системните бета-2 адреноцептор медирирани реакции, които основно са определят от белодробната бионаличност.

а) Заявителят цитира ръководството на ЕМЕА за орално вдишвани продукти, което предлага възможност за обединяване на различните етапи на Andersen каскаден импактор. Големината на частиците се смята за една от най-важните характеристики, влияещи на отлагането в респираторния тракт, и може да се определи чрез измервания на каскаден импактор, въпреки че *in vitro* сравнението трябва да се извърши за импакторния етап или за обосновани групирани етапи, които се отнасят се до ефикасността и безопасността. Причината за обединяване на етапите е да се извади заключение по отношение на белодробното отлагане, а измерването на големината на частиците с инструмент като импактор е начин да се получи информация за големината на частиците на аерозолното лекарство и разпределението на частиците по размер. Количеството на отлагащия се салбутамол в белия дроб или в определени части на белия дроб е с клинично значение и затова отделните етапи на импактора представят определена големина на частиците или диапазон на големината, което съответства на мястото на отлагане. Въпреки това, за някои вещества клиничната ефикасност и безопасност не е представена от специфичен етап, а като поредица от етапи и поради това при сравнението на отделните етапи не може да се открият разлики между лекарствените формулировки, които могат да имат клинично значение.

б) Заявителят наистина смята, че количеството на вдишаните частици < 4,7 µm в крайна сметка ще определи бронходилаторната ефикасност, по-специално за етапите 3/4/5 (напр. размер на частиците 1,1-4,7 µm), което съответства на бронхиално отлагане, където се намират бета-2 адреноцепторите на гладките мускули на дихателните пътища. Количествата салбутамол, отложен на етапите, включващи

гърлото/0/1/2, не могат да се вдишват (напр. > 4,7 μm), и ще отговарят на по-големи частици, които се отлагат в орофаринкса (етап гърло) и горните дихателни пътища (етапи 0/1/2). Фармакокинетичните и фармакодинамичните проучвания показват, че погълнатата част от орофарингиалните отлагания допринася незначително за ранната системна бионаличност и максималните нежелани ефекти на инхалирания салбутамол, както и че е налице само незначително директно усвояване от орофаринкса.

в) Обединяването на етапите е обосновано на базата на безопасността и ефикасността, като се вземат под внимание особеностите на салбутамол и мястото му на действие. Според заявителя сравнение на резултатите от различните подходи (отделните етапи 3, 4 и 5 срещу обединените етапи 3/4/5) показва, че с изключение на етап 3 (по-ниски от границата -15%), двата подхода водят до съпоставими резултати. Разликата за етап 3 се състои в средна разлика от само 3,27% (напр. 38,17 μg) на сборната доза фини частици за етапите 3/4/5. Тази разлика не се очаква да бъде от клинично значение и се счита, че двата продукта показват еквивалентен бронходилататорен отговор. Заявителят заключава, че *in vitro* данните и много малкото клинично значение на установените разлики са подкрепени от представеното *in vivo* проучване.

СНМР отбелязва позицията на заявителя, но счита, че това опростява до голяма степен ефекта на всички генерирани частици върху респираторния и храносмилателния тракт, както и че е трудно да се определи ролята на отделните етапи от гледна точка на безопасността и ефикасността, а също така трябва да бъдат взети предвид ефекти като различия в начина на дишане, аерозолната скорост при навлизане в дихателните пътища и формата на струята. Освен това СНМР не се съгласява, че частиците, по-големи от 6 μm , не са от значение за демонстриране на ефикасността, тъй като дори такива големи частици могат да проникнат до периферните дихателни пътища. *In vitro* данните без спейсър предполагат по-ниско количество на етапи 0, 1, 2 и 3, както и сходството за етапи 4, 5, 6, 7 и филтър етапа, което предполага подобен C_{max} и по-висока или подобна област под кривата (AUC), ако малкото количество в етапи 0/1/2 е незначително. Проучването за *in vivo* биоеквивалентност показва равностойно, но статистически значимо превъзходство за изследвания продукт за C_{max} и по-кратък период (T_{max}), което показва, че изследваният продукт има малко по-високо периферно отлагане. Следователно различният размер/форма на облака или влажната среда, която съществува в респираторната система, могат да бъдат от значение. Проведените във влажна среда *in vitro* тестове не показват еквивалентност поради по-високото количество в етапите с най-фините частици както самостоятелно, така и след обединяването.

Въпрос 3 - Обосновката на заявителя за разширяване обхвата за одобрение, взета от проектонасоките, е неприемлива. Заявителят трябва да представи доказателства, базирани на чувствителни клинични проучвания (за предпочитане проучвания, изследващи относителната активност), че разлика от 20% не е от клинична значимост.

Заявителят посочва, че за фармакокинетичните проучвания еквивалентността е традиционно доказана чрез прилагане на граница от +/- 20% за 90% доверителен интервал и затова прилага тези ограничения към сравнението с фибрин деградационни продукти (FDP) въпреки неотдавнашните насоки на ЕМЕА, препоръчващи +/- 15% ограничения за *in vitro* еквивалентност и +/- 20% ограничения за *in vivo* фармакокинетична еквивалентност. Заявителят счита, че разширяването на границите на +/- 20% е оправдано и доказва, че получените резултати попадат в рамките на обхват от +/- 15%, с изключение на етап 3. За етапите, представляващи екстра фини частици (< 1,1 μm), еквивалентността също е показана, с изключение на етапа на отлагане във филтър (извън 15%, но в рамките на 20%). В абсолютно изражение стойностите извън границата +/- 20% представляват незначителна средна разлика, която не е от клинично значение в контекста на дадено цялостно потенциално увеличение на системната експозиция. Въз основа на проектонасоката за орално вдишвани продукти заявителят започва две фармакокинетични проучвания с приложение на единична доза от 800 μg салбутамол при здрави доброволци: проучвания 2007-59-DOS-5 (проучване на системната безопасност) и 2007-76-DOS-6 (проучване на белодробно отлагане). Както се вижда при междинния анализ, индивидуалната вариабилност при проучването на белодробното отлагане е около два пъти по-висока, отколкото при проучването на системната безопасност, което показва, че променливостта се увеличава, когато се оценява само белодробното отлагане. Заявителят счита, че

резултатите от проучване 2007-59-DOS-5 демонстрират биоеквивалентност по отношение на скоростта и степента на общата системна абсорбция на инхалирания салбутамол. Въз основа на представения експертен доклад от проучване 2007-76-DOS-6 Заявителят стига до заключението, че „представените *in vitro* данни за дозата на фините частици и *in vivo* данните за белодробна бионаличност като C_{max} ясно посочват наличието на терапевтична еквивалентност в рамките на 20-процентовите граници за ефектите върху дихателните пътища и системните бета-2 адреноцептор медирирани пикови ефекти. Освен това *in vitro* данните за отлагане на по-големи частици, заедно с общата (бял дроб + черва) системна бионаличност като AUC, представят доказателства за цялостната системна еквивалентност. Въз основа на тези данни се счита, че двете лекарствени формулировки показват еквивалентно терапевтично съотношение, както и че са клинично взаимозаменяеми“.

СНМР заявява, че проектонасоките предлагат по-консервативен подход към заявения диапазон за одобрение, главно поради липсата на опит в тази насока и факта, че обединяването може да замаскира разликите при оценяването продукти, както е в случая за настоящия продукт. СНМР е на мнение, че проучването на биоеквивалентността (2007-59-DOS-5) показва еквивалентност в профила на безопасност, когато се използва без спейсър, както и сходни C_{max} и T_{max} стойности.

Въпрос 4 - Не са представени необработени данни на сравнението със спейсър, също така не са предоставени и обсъдени нито необработените данни, нито резултатите във влажни условия.

Заявителят представя необработени данни, получени във влажни условия, ясно демонстриращи, че аеродинамичната характеристика на частиците на салбутамол сулфат не се променят във влажни условия. В допълнение, тъй като за демонстриране на *in vivo* еквивалентността и за потвърждаване на *in vitro* данните са представени две клинични проучвания, *in vitro* резултатите, получени във влажни условия, стават по-маловажни. Заявителят също така решава да генерира допълнителни спейсър данни с цел да получи по-достоверна информация за разпределението на частиците по размер, когато сравняваните инхалатори са снабдени с техните съответни спейсър устройства. Данните ясно показват, че спейсърът предизвиква значително понижение на големите частици в гърлото и увеличение на дозата на фините частици (частици $< 5 \mu m$) с доверителни интервали за отделните етапи на импактора в рамките на граница от $\pm 20\%$, с изключение на етап 0. Заявителят счита, че като цяло данните показват, че използването на спейсър води до същата висока степен на *in vitro* еквивалентност като тестването на инхалатор без това устройство. СНМР отбелязва включването на исканите необработени данни, но смята, че резултатите не демонстрират сходство във всички етапи и че е трудно да се направи заключение относно терапевтичната еквивалентност. СНМР иска от заявителя да предостави данни от фармакокинетично проучване с едновременно използване на спейсър.

Въпрос 5 - Заявителят трябва да се обоснове защо продуктът се счита за еквивалентен, когато сравнението на големината на частиците със спейсър не е в състояние да докаже еквивалентност при обединяване на гърло + етап 0 + етап 1, обединени, както е пожелано от заявителя с 20-процентен диапазон на одобрение и обединяване на етапи 2 + 3, както е пожелано от заявителя, с 15-процентен диапазон на одобрение, главно защото обемът на извадката за това сравнение не е изчислен правилно.

След допълнителното искане за клинични проучвания със спейсър заявителят решава да разшири предварително представеното проучване за *in vitro* еквивалентност с употреба на спейсър, включващо 7 генерични и 10 референтни партии (в сравнение с 2 и 3 преди това). Границите на еквивалентност са поставени на 80 – 125%. За етапи с малко отлагане на частици и относително високо стандартно отклонение е особено критично да се постигне доверителен интервал в рамките на определените граници. Сравнението на отделните етапи показва, че по-голямата част от стойностите са в рамките на ± 15 -процентен диапазон (с изключение на етап 0, 1 и филтър), а след като се обединят, всички стойности са в рамките на обхват $\pm 15\%$. Коефициентът на дозата на фините частици е 1,01 и съответният доверителен интервал е 0,97 – 1,04, като данните ясно показват, че очакваният спейсър ефект е еднакъв за изследвания и референтния продукт. Заявителят включва също резултати от сравнително фармакокинетично проучване, оценяващо системната безопасност, което показва еквивалентност, и счита, че еквивалентността на C_{max} стойностите, определени от проучването на

системната безопасност, подкрепя прогнозата за еквивалентна белодробна бионаличност и еквивалентно белодробно отлагане. СНМР отбелязва допълнителните данни, но остава на мнението, че обединяващият метод прикрива разликите между изследваните продукти и че в допълнение използваният спейсър понижава количеството на по-големите частици и увеличава количеството на фините частици. Въпреки че твърдението на заявителя, че фармакокинетичното изследване на биоеквивалентността показва еквивалентност без спейсър, е одобрено, СНМР не подкрепя предположението, че данните с използването на спейсър ще предоставят същите доказателства за еквивалентност и затова счита, че фармакокинетичното проучване със спейсър е задължително.

Въпрос 6 - Първата част на въпрос 5 от списъка с въпроси „заявителят трябва да обсъди стабилността на продукта при съхранение в светлината на проучвания, доказващи, че обърнатите и лежащите положения на устройството са най-стабилни“ не е получила пълен отговор, тъй като са подадени само обсъжданията за позиция в изправено и лежащо положение, но не и за позицията в обърнато положение. Заявителят е задължен да представи това обсъждане.

По отношение стабилността при съхранение заявителя допълва вече подаденото проучване със сравнителни данни от съхранението в обърнато положение и установява, че всички изследвани пръскания на генеричния продукт отговарят на определените доставени дози до период на съхранение от 7 дни. Нежеланият поток от суспензията в кутията няма да се случи, ако кутиите се съхраняват в обърнато или легнало положение, но може да възникне, ако инхалаторът се съхранява в изправено положение. Резултатите, предоставени като цяло, ясно посочват липсата на по-ниско качество на генеричния продукт спрямо референтния продукт и заявителят счита двата продукта за напълно взаимозаменяеми. По време на разработването на лекарствения продукт заявителят оптимизира апликатора, променяйки формата на устройството, за да може апликаторът да се съхранява в двете определени изисквани положения за съхранение. Функционалността на апликатора не е засегната и затова аерозолният облак и аеродинамичното разпределение на частиците по размер остават същите. СНМР приема подобрения дизайн на устройството и се съгласява с отговора на заявителя, проблемът е счетен за разрешен.

Въпрос 7 - За завършване на сравнителното проучване между референтния и изследвания продукт, трябва да бъде извършено сравнително проучване след съхранение в легнало положение (0°C) (начален етап от живота на контейнера и частично изпразнен контейнер), за да се потвърди сходството в представянето им.

Както е посочено по-рано, заявителят представя първоначални проучвания за изследвания продукт, които са допълнени с проучване за референтния продукт, и СНМР счита, че макар данните да показват ефекта от позицията на дозиращия инхалатор за отложената доза, този ефект се наблюдава и при изследвания, и при референтния продукт. Поради това СНМР заключава, че продуктите трябва да се разглеждат като взаимозаменяеми.

Заключение на оценката на отговора на заявителя на списъка с неразрешени проблеми

В заключение СНМР счита, че отговорите на заявителя на списъка с неразрешени проблеми позволяват на Комитета да заключи, че по отношение аспектите на безопасността изследваният и референтният продукт са сходни, когато се използват без спейсър. Еквивалентността между изследвания и референтния продукт обаче все още не е напълно доказана, въпреки че това може да бъде постигнато чрез подаване на анализ на данните от текущото проучване 2007-76-DOS-6; СНМР поставя два неразрешени проблема, които следва да бъдат обсъдени от заявителя по време на устно обяснение:

Заявителят трябва да предостави *in vivo* еквивалентност при употреба на продуктите с техните спейсъри.

Трябва да бъде проведено сравнение между белодробното отлагане при използване на референтния и изследвания продукт (проучване 2007-76-DOS-6).

Заявителят отговаря на неразрешените проблеми по време на устно обяснение, проведено на срещата на СНМР през ноември. Заявителят е в състояние да представи и интерпретира данни от проучването на белодробното отлагане (проучване 2007-76-DOS-6) и тези нови *in vitro* данни (без спейсър в нормална и влажна среда и със спейсър в нормална среда) предполагат сходно разпределение на големината на частиците между изследвания и референтния продукт. Проучването за фармакокинетична биоеквивалентност също потвърждава, че двата продукта притежават еднакъв системни профил на безопасност, тъй като е показана биоеквивалентност на системно ниво (AUC и St_{max}). В допълнение проучването показва индиректно същото белодробно отлагане с тенденция към по-дълбоко белодробно отлагане, основано на по-високо съотношение в St_{max} и по-къс T_{max} . По мнението на СНМР не се очаква тази малка разлика да бъде клинично значима и изглежда, че не е необходимо фармакодинамично проучване.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

СНМР е на мнение, че на базата на общия брой на подадените данни, включително данните от проучването на белодробното отлагане (проучване 2007-76-DOS-6), между изследвания и референтния продукт може да бъде доказано подобно разпределение на частиците по големина. Данните за фармакокинетичната биоеквивалентност също потвърждават, че Sabumalin и референтният продукт притежават еднакъв системен профил на безопасност, тъй като е доказана биоеквивалентност на системно ниво (AUC и C_{max}), когато се използват със или без спейсър. В заключение вече не е налице потенциален сериозен риск за общественото здраве и СНМР заключава, че продуктите са биоеквивалентни и че съотношението полза/риск е положително.

Като има предвид, че

- СНМР счита, че между изследвания и референтния продукт е доказано подобно разпределение на частиците по големина,
- СНМР счита, че Sabumalin и референтният продукт притежават еднакъв системен профил на безопасност, както се доказва от биоеквивалентността на системно ниво (AUC и C_{max}),
- СНМР заключава, че продуктите са биоеквивалентни и че съотношението полза/риск е положително,

СНМР препоръчва издаването на разрешения за употреба, за които валидната кратка характеристика на продукта, опаковката и листовката представляват крайните версии, постигнати по време на процедурата на координационната група, и са изложени в Приложение III за Sabumalin и сродни имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидните Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката са окончателните версии, получени в рамките на процедурата на Координационната група.