

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrace)</u>
Belgie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Dánsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Estonsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Finsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Německo		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Řecko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Maďarsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	

Itálie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Lotyšsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Litva		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Nizozemsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Norsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Polsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	SalbuLEK	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Portugalsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Slovinsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	

			tlakom				
Španělsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Švédsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Sabumalin	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	
Velká Británie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Německo	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dávka	Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání	

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU SABUMALIN A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Sabumalin je aerosolový inhalátor s odměřenou dávkou obsahující suspenzi salbutamol sulfátu 100 µg/sprej a HFA 134a jako hnací plyn. Žádosti o udělení rozhodnutí o registraci byly předloženy ve formě hybridních žádostí v souladu s čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a referenčním léčivým přípravkem v rámci EU byl stanoven přípravek Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dávka, Druckgasinhalation, suspenze, (GlaxoSmithKline). Pro vědecké hodnocení byl referenčním léčivým přípravkem Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dávka (GlaxoSmithKline AB). Požadovanou indikací přípravku je „Symptomatická léčba bronchokonstrikce, která je způsobena bronchiálním astmatem, chronickou bronchitidou, chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a rozedmou plic. Profylaxe pozátěžového a alergického astmatu.“ Žadatel předložil dokumentaci týkající se bezpečnosti a farmaceutické a klinické účinnosti, ale řada členských států byla toho názoru, že schválit přípravek na základě předložených údajů, získaných pouze ze studií *in vitro*, není přípustné. Byly vzneseny závažné námitky a vzhledem k tomu, že se nepodařilo vyřešit hlavní sporné otázky týkající se kvality (je-li přípravek *in vitro* rovnocenný s referenčním přípravkem) a nedostatečnosti klinických studií, byla záležitost dotčenými členskými státy, které vznesly námitky, postoupena výboru CHMP.

Kritické hodnocení

Výbor CHMP přijal seznam otázek, v němž shrnul řadu nevyřešených problémů, a předložil tyto otázky žadateli, aby na ně odpověděl a své odpovědi doložil. Po zhodnocení odpovědí žadatele na seznam otázek, které jim výbor CHMP položil, dospěl výbor CHMP k názoru, že předložené odpovědi nedokládají srovnatelnost žadatelova přípravku s referenčním léčivým přípravkem. Poskytnuté údaje o distribuci velikosti částic neumožňovaly předpovědět jejich plicní depozici, jejíž vzorec má vliv na klinickou účinnost a bezpečnost, přičemž u těchto dvou přípravků významně se významně u těchto dvou přípravků lišila aerodynamická distribuce velikosti částic. Výbor CHMP dospěl k závěru, že nebyla prokázána dostatečná podobnost přípravku Sabumalin s referenčním léčivým přípravkem, umožňující stanovit léčebnou rovnocennost s ohledem na účinnost a bezpečnost přípravku, a přijal proto seznam sedmi nevyřešených otázek, aby na ně žadatel odpověděl.

Otázka 1 - žadatel by měl poskytnout protokol týkající se porovnání distribuce velikosti částic in vitro v podmínkách suchého, vlhkého prostředí a s použitím oddělovače. V protokolu by měly být uvedeny všechny příslušné předem dané informace, tj. Informace o cíli, velikosti částic potřebné k prokázání rovnocennosti v předem stanovených fázích v rámci předem stanoveného přijatelného rozmezí a předem stanovených šarží a statistických metod. Žadatel by měl rovněž předložit závěrečnou zprávu o třech provedených srovnáních obsahující údaje ze studie, primární údaje a výsledky studie s příslušným certifikátem kvality.

Žadatel uvedl, že před provedením srovnání přípravků *in vitro* nebyl žádný protokol zaveden, nýbrž byly použity interní dokumenty s předem stanovenými kritérii a že šarže testovaného přípravku prošly zkouškou uvolňování i stability v souladu s protokoly oddělení pro kontrolu kvality. Žadatel předložil specificky zaměřené protokoly pro testovací a generické přípravky, aby prokázal, že postup při dokazování rovnocennosti přípravků *in vitro* se řídí promyšlenou a správnou koncepcí. Žadatel také poskytl konsolidovaný závěrečný protokol složený ze všech dílčích protokolů, retrospektivně sloučených dohromady, a zprávu retrospektivně složenou ze všech odpovídajících zpráv z jednotlivých studií a obsahujících primární údaje a výsledky těchto studií.

Výbor CHMP vzal odpověď žadatele na vědomí, byl však toho názoru, že analýza údajů není v souladu s metodickými požadavky pro klinické srovnávání. Z nového formálního protokolu provedené retrospektivní analýzy a nové závěrečné zprávy týkající se údajů *in vitro* vyplynulo, že 90% IS bylo mimo 15% nebo 20% přijatelné rozmezí ve fázi 0, 1 a 2 a ve fázi 3 byl 90% IS sice v rámci 20% IS, ale mimo 15% IS. Výbor CHMP nesouhlasil se skutečností, že toto množství léku je příliš

malé na to, aby mohlo být významné, a nemohl proto dále podporovat stanovisko žadatele, že fáze 1 se vztahuje pouze na bezpečnost přípravku. Použitá metoda slučování a přidání oddělovače pravděpodobně zakrývá rozdíly v kvalitě obou přípravků. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že k potvrzení terapeutické rovnocennosti jsou nezbytné údaje ze studií *in vivo*.

Otázka 2 - žadatelovo odůvodnění použití označeného výběru fází není přijatelné. Žadatel by měl zdůvodnit:

- a. Proč srovnání všech jednotlivých fází neumožňuje dostatečné rozlišení, potřebné k odhalení rozdílů mezi preparáty, které mohou být klinicky významné.*
- b. Proč jsou částice o velikosti 6 µm nebo částice do velikosti 8 µm, které se ukládají ve fázi 1, uvažovány pouze z hlediska bezpečnosti.*
- c. Žadatel by měl blíže zdůvodnit, proč jsou jednotlivé skupiny částic, které spadají do různého rozmezí a které se ukládají v širokých nitrohrudních dýchacích cestách, slučovány dohromady a nejsou naopak rozděleny na co možná největší počet kategorií (fází) a s maximální přesností podrobně zkoumány.*

Žadatel na důkaz rovnocennosti *in vitro* zkoumaného a referenčního léčivého přípravku poskytl údaje ze studií *in vitro* a předložil odůvodnění sloučení údajů, včetně druhého sloučení, při němž použil následující seskupené fáze: Hrdlo samostatně (depozice částic v ústní části hltanu, a tudíž spolknutá dávka), Sloučení 1: Fáze 0, 1 a 2 (velké částice, které nelze vdechnout a které se usazují v horních cestách dýchacích, lze považovat za klinicky nevýznamné), Sloučení 2: Fáze 3, 4 a 5 (dávka jemných částic (FPD) o velikosti od 1,1 do 4,5 µm, které se ukládají v průduškách a jsou ukazatelem účinnosti bronchodilatátoru *in vivo* a C_{max} (časná biologická dostupnost v plicích)) a Sloučení 3: Fáze 6, 7 a Filtř (týká se extra jemných částic, které se usazují v plicních sklípcích). Částice o velikosti >4,5 µm jsou spolknuty a přispívají zanedbatelnou měrou k časně systémové biologické dostupnosti (v podobě C_{max}) a nejvyššímu výskytu nežádoucích účinků inhalovaného salbutamolu. Žadatel tvrdil, že předložená data ze studií *in vitro* lze považovat za prediktivní, pokud jde o farmakokinetickou bioekvivalenci C_{max} , o maximální odpověď dýchacích cest a systémové odpovědi zprostředkované beta-2-adrenergními receptory, jež jsou velkou měrou určeny plicní biologickou dostupností.

a) Žadatel citoval pokyn navržený agenturou EMEA ohledně ústí inhalovaných přípravků (OIP), který nabízí možnost sloučení různých fází s použitím kaskádního impaktoru Andersen. Velikost částic se považuje za jednu z nejvýznamnějších vlastností, které ovlivňují jejich ukládání v dýchacím systému, a lze ji stanovit měřením pomocí kaskádního impaktoru, ačkoliv srovnání *in vitro* by mělo být provedeno pro každou fázi impaktoru nebo stanovené skupiny fází, které jsou relevantní z hlediska účinnosti a bezpečnosti. Důvod pro slučování fází by měl odrážet rozdíly v plicní depozici a měření velikosti částic pomocí nástrojů, jako je impaktor, představuje způsob, jak získat informace o velikosti částic přípravku ve formě aerosolu a o distribuci velikostí částic. Množství salbutamolu ukládajícího se v plicích nebo v různých částech plic je klinicky významné, a jednotlivé fáze impaktoru proto reprezentují vždy určitou velikost částic nebo rozsah jejich velikostí, jimž odpovídá místo ukládání částic. U některých látek není klinická účinnost a bezpečnost vyjádřena určitou fází, ale rozsahem fází, a srovnáním jednotlivých fází proto nelze zjistit klinicky významné rozdíly mezi preparáty.

b) Žadatel byl přesvědčen, že účinnost bronchodilatátoru určuje vposled množství částic, které lze při velikosti <4,7 µm vdechnout, a to především pokud jde o fáze 3/4/5 (tj. velikost částic 1,1–4,7 µm), které odpovídají depozici částic v průduškách, kde se v hladké svalovinné dýchacích cest nacházejí beta-2-adrenergní receptory. Množství salbutamolu, které má vliv na fáze zahrnující hrdlo/0/1/2, nelze vdechnout (tj. >4,7 µm) a bude odpovídat větším částicím, které se usazují v ústní části hltanu (hrdelní fáze) a v horních cestách dýchacích (fáze 0/1/2). Ve farmakokinetických a farmakodynamických studiích bylo prokázáno, že spolknutá frakce depozit v ústní části hltanu přispívá nevýznamnou měrou k časně systémové biologické dostupnosti a maximálnímu výskytu nežádoucích účinků salbutamolu a že z ústní části hltanu se přímo vstřebává pouze zanedbatelně malé množství částic.

c) Slučování fází je opodstatněné na základě bezpečnosti a účinnosti s ohledem na zvláštní vlastnosti salbutamolu a na místo jeho působení. Podle žadatele prokazuje srovnání výsledků různých přístupů (jednotlivé fáze 3, 4 a 5 versus sloučené fáze 3/4/5), že kromě fáze 3 (pod -15% limitem) vedly oba přístupy ke srovnatelným výsledkům. Rozdíl ve fázi 3 se rovná průměrnému rozdílu pouhých 3,27 % (tj. 38,17 µg) sloučené dávky jemných částic ve fázi 3/4/5. Protože nelze předpokládat, že by tento rozdíl mohl být klinicky významný, má se za to, že oba preparáty vykazují rovnocennou bronchodilatační odpověď. Žadatel dospěl k závěru, že údaje ze studií in vitro a zanedbatelnou klinickou významnost zjištěných rozdílů podpořila předložená studie in vivo.

Výbor CHMP vzal na vědomí postoj žadatele, ale byl toho názoru, že žadatel příliš zjednodušuje účinek všech uvolněných částic na dýchací a trávicí trakt a že je obtížné určit roli jednotlivých fází, pokud jde o bezpečnost a účinnost přípravku, v úvahu nutno vzít účinky, jako jsou rozdíly v dýchání, rychlost aerosolových částic při vstupu do dýchacích cest a tvar oblaku částic. Výbor CHMP dále také nesouhlasil s tvrzením, že pro dokazování účinnosti nejsou významné částice větší než 6 µm, protože do periferních dýchacích cest mohou proniknout i takto velké částice. Údaje ze studií in vitro bez použití oddělovače vykazují ve fázi 0, 1, 2 a 3 spíše menší hodnotu a ve fázi 4, 5, 6, 7 a fázi s použitím filtru jsou podobné, což naznačuje podobnou hodnotu C_{max} a vyšší nebo podobné hodnoty AUC, pakliže by malé množství ve fázích 0/1/2 bylo zanedbatelné. Studie bioekvivalence in vivo prokazuje rovnocennou, ale statisticky významnou nadřazenost zkoumaného výrobku z hlediska C_{max} a kratšího času T_{max} , z čehož vyplývá, že zkoumaný přípravek má nepatrně vyšší míru depozice částic v periférii. Proto může být významná různá velikost a tvar oblaku částic nebo vlhké prostředí dýchacích cest. Testy in vitro provedené ve vlhkém prostředí neprokazují rovnocennost vzhledem k nadřazenosti zkoumaného přípravku ve fázích s nejjemnějšími částicemi, a to jak ve fázích oddělených, tak i sloučených.

Otázka 3 - žadatelovo odůvodnění rozšíření přijatelného rozmezí na základě navrženého pokynu není přijatelné. Žadatel by měl předložit důkazy na základě citlivých klinických studií (nejlépe studií, které zkoumají relativní účinek), že 20% rozdíl nemá klinický význam.

Žadatel uvedl, že ve farmakokinetických studiích se rovnocennost prokazuje obvykle s použitím +/- 20% limitu pro 90% IS, a tyto limity proto také použil při srovnávání na základě metody s přesně stanovenou dávkou (FDP), přestože agentura EMEA ve své nedávno vydané směrnici doporučuje +/- 15% limity pro rovnocennost in vitro a +/- 20% limity pro farmakokinetickou rovnocennost in vivo. Žadatel byl toho názoru, že rozšíření limitu na +/- 20 % je možné zdůvodnit, a prokázal, že kromě fáze 3 spadají získané výsledky do +/- 15% intervalu. Co se týče fází reprezentujících velmi jemné částice (<1,1 µm), byla i u nich rovnocennost prokázána, s výjimkou usazování částic ve fázi s použitím filtru (mimo +15% interval, ale v rámci +20% intervalu). Vyjádřeny v absolutních číslech představují hodnoty, které jsou mimo +/- 20% limit, zanedbatelný průměrný rozdíl, který je klinicky nevýznamný v kontextu jakéhokoli celkového možného zvýšení systémové expozice. Na základě navrženého pokynu pro ústy inhalované přípravky zahájil žadatel dvě farmakokinetické studie, v nichž byla zdravým dobrovolníkům podávána jedna 800µg dávka salbutamolu: studie 2007-59-DOS-5 (studie systémové bezpečnosti) a 2007-76-DOS-6 (studie plicní depozice). Jak vyplývá z předběžné analýzy, je intraindividuální proměnlivost ve studii plicní depozice přibližně dvakrát vyšší než ve studii systémové bezpečnosti, a to ukazuje, že proměnlivost se zvyšuje pouze při hodnocení plicní depozice. Žadatel byl toho názoru, že výsledky ze studie 2007-59-DOS-5 prokazují bioekvivalenci v míře a rozsahu celkové systémové absorpce inhalovaného salbutamolu. Na základě předložené odborné zprávy ze studie 2007-76-DOS-6 žadatel učinil závěr, že „předložené údaje ze studií in vitro pro dávku jemných částic a údaje ze studií in vivo pro biologickou dostupnost vyjádřenou jako C_{max} jasně poukazují k přítomnosti terapeutické rovnocennosti v rámci 20% limitů pro nejsilnější účinky zprostředkované jak dýchacími cestami, tak systémovými beta-2-adrenergními receptory. Údaje ze studií in vitro o depozici větších částic spolu s celkovou (plicní + střevní) systémovou biologickou dostupností vyjádřenou jako AUC jsou důkazem celkové systémové rovnocennosti. Na základě těchto údajů se lze domnívat, že tyto dva preparáty mají rovnocenný terapeutický poměr a jsou klinicky zaměnitelné“.

Výbor CHMP konstatoval, že navržený pokyn doporučuje konzervativnější přístup k použitému přijatelnému rozmezí především kvůli tomu, že zkušenosti v této oblasti jsou nedostatečné a že metoda slučování může zakrývat rozdíly mezi hodnocenými přípravky, jako je tomu právě v případě tohoto přípravku. Výbor CHMP byl toho názoru, že studie bioekvivalence (2007-59-DOS-5) prokázala rovnocennost profilu bezpečnosti inhalátorů užívaných bez oddělovače a také podobné hodnoty $C_{\max}$ a $T_{\max}$.

Otázka 4 - nebyly předloženy primární údaje týkající se srovnání přípravků s použitím oddělovače a předloženy a blíže vysvětleny nebyly ani primární údaje a výsledky ze studií inhalátorů ve vlhkém prostředí.

Žadatel předložil primární údaje získané ze studií ve vlhkém prostředí, které jasně prokazují, že aerodynamické vlastnosti částic salbutamol sulfátu se v podmínkách vlhkého prostředí nijak nemění. Jelikož však byly dále předloženy dvě klinické studie, které mají prokazovat rovnocennost přípravků in vivo a potvrzovat platnost údajů získaných ze studií in vitro, staly se výsledky ze studií in vitro ve vlhkém prostředí méně významné. Za účelem získání většího počtu spolehlivějších informací o distribuci velikostí částic v případě, že jsou srovnávané inhalátory používány spolu s příslušným oddělovačem, se žadatel také rozhodl pro vytvoření dalších údajů týkajících se oddělovače. Z údajů jasně vyplývá, že použití oddělovače způsobuje významný úbytek velkých částic v hrdle a zvyšuje dávku jemných částic (částice $< 5 \mu\text{m}$) s intervalem spolehlivosti pro jednu fázi (kromě fáze 0) v rámci $\pm 20\%$ limitu.

Žadatel byl toho názoru, že všechny údaje prokazují, že používání oddělovače vede in vitro ke stejnému rozsahu rovnocennosti přípravků jako testování inhalátorů bez použití oddělovače. Výbor CHMP vzal zařazení požadovaných primárních údajů na vědomí, ale byl toho názoru, že výsledky neprokazují podobnost přípravků ve všech fázích, a je proto obtížné stanovit jejich terapeutickou rovnocennost. Výbor CHMP vyzval žadatele k předložení dat z FK studie inhalátorů s použitím oddělovače.

Otázka 5 - žadatel by měl odůvodnit, na základě čeho považuje přípravek za rovnocenný, když srovnání velikostí částic s použitím oddělovače neumožňuje prokázat rovnocennost v množství částic v hrdle + ve fázi 0 + ve fázi 1, při jejichž slučování se žadatel rozhodl počítat s 20% přijatelným rozmezím, a množství částic ve fázi 2 + 3, při jejichž slučování se žadatel rozhodl počítat s 15% přijatelným rozmezím, a to především z toho důvodu, že velikost srovnávaného vzorku nebyla náležitě propočítána.

Na základě dalšího požadavku na provedení klinických studií inhalátorů s použitím oddělovače se žadatel rozhodl rozšířit dříve předloženou studii rovnocennosti in vitro o studii s použitím oddělovače, včetně 7 generických a 10 referenčních šarží (předtím srovnával se 2 a 3). Rozmezí hodnot rovnocennosti bylo stanoveno na 80–125 %. Pro fáze s menším ukládáním částic a relativně vysokou standardní odchylkou je zvláště obtížné dosáhnout stanoveného rozmezí hodnot intervalu spolehlivosti. Ze srovnání jedné fáze vyšlo najevo, že většina hodnot se pohybuje v rozmezí $\pm 15\%$ (kromě fáze 0, 1 a fáze s použitím filtru) a po sloučení byly všechny hodnoty v rozmezí $\pm 15\%$. Koeficient dávky jemných částic byl 1,01 a odpovídající interval spolehlivosti 0,97–1,04, a údaje tudíž jasně dokazují, že předpokládaný účinek oddělovače je shodný jak pro zkoumaný, tak pro referenční léčivý přípravek. Žadatel také do zprávy zahrnul výsledky ze srovnávací farmakokinetické studie zaměřené na hodnocení systémové bezpečnosti, která prokazuje rovnocennost, a byl tohoto názoru, že rovnocennost hodnot $C_{\max}$ zjištěná na základě studie systémové bezpečnosti podporuje předpokládanou biologickou dostupnost v plicích a rovnocennou depozici částic v plicích. Výbor CHMP vzal tyto doplňující údaje na vědomí, ale neopustil své původní stanovisko, že metoda slučování zakrývá rozdíly mezi testovanými přípravky a že použití oddělovače snižuje množství větších a zvyšuje množství jemných částic. Ačkoliv bylo schváleno žadatelovo tvrzení, že FK studie bioekvivalence bez použití oddělovače prokazuje rovnocennost, nepodpořil výbor CHMP předpoklad, že údaje ze studií s použitím oddělovače poskytují stejný důkaz rovnocennosti, a považoval proto provedení FK studie s použitím oddělovače za závaznou.

Otázka 6 - první část otázky 5 v seznamu nevyřešených otázek, „žadatel by měl na základě studií, které prokazují, že obrácená nebo vodorovná poloha inhalátoru je nejstabilnější, zvážit stabilitu přípravku při skladování“ nebyla plně zodpovězena, protože předložena byla pouze vyjádření ke svislé a vodorovné poloze, nikoliv k obrácené poloze inhalátoru. Žadatel byl vyzván k předložení tohoto vyjádření.

S ohledem na stabilitu přípravku při skladování doplnil žadatel předloženou náhradní studii o srovnávací údaje týkající se skladování inhalátoru v obrácené pozici a dospěl ke zjištění, že všechna zkoumaná balení generického přípravku vyhovují specifikované aplikované dávce až po dobu 7 dní skladování. K nežádoucímu zpětnému vylití ze suspenze do nádoby nedojde, pakliže jsou nádoby skladovány v obrácené nebo vodorovné poloze, ale může k němu dojít v případě, že jsou skladovány v poloze svislé. Předložené výsledky jako celek jasně dokládají, že generický přípravek není v porovnání s referenčním v žádném směru podřadný, a žadatel proto došel k názoru, že oba přípravky jsou plně zaměnitelné. Během vývoje léčivého přípravku přizpůsobil žadatel aplikátor pomocí úpravy tvaru inhalátoru tak, aby jej bylo možné skladovat ve dvou požadovaných skladovacích polohách. Funkčnosti aplikátoru se úprava nijak nedotkla, takže aerosolový oblak a distribuce velikosti aerodynamických částic zůstávají nezměněné. Výbor CHMP posoudil zdokonalený tvar inhalátoru a shodl se s žadatelem na tom, že tato záležitost byla vyřešena.

Otázka 7 - pro dokončení srovnávací studie referenčního a zkoumaného léčivého přípravku a potvrzení podobnosti jejich chování je nutné provést náhradní srovnávací studii přípravků skladovaných ve vodorovné poloze (0°C) (první fáze životnosti balení a částečně vyprázdněný obsah balení).

Jak bylo uvedeno výše, poskytl žadatel první náhradní studie zkoumaného přípravku, které byly doplněny náhradními studiemi referenčního léčivého přípravku, a výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje sice prokazují vliv polohy inhalátoru s odměřenou dávkou na dávku uloženou při depozici, ale že tento účinek je pozorován u zkoumaného i referenčního přípravku. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že tyto produkty by měly být považovány za zaměnitelné.

Závěry vyplývající z posouzení odpovědi žadatele na seznam nevyřešených otázek

Výbor CHMP v závěru usoudil, že odpovědi žadatele na seznam nevyřešených otázek umožnily výboru učinit závěr, že při použití bez oddělovače je z hlediska bezpečnosti zkoumaný přípravek podobný referenčnímu léčivému přípravku. Rovnocennost zkoumaného a referenčního léčivého přípravku ale nebyla stále plně prokázána, ačkoliv tuto otázku lze vyřešit předložením analýzy údajů z probíhající studie 2007-76-DOS-6. Výbor CHMP proto poukázal na dvě nevyřešené otázky, k nimž se měl žadatel blíže vyjádřit během ústního vysvětlení:

1. Žadatel by měl předložit důkaz o rovnocennosti přípravků in vivo užívaných s oddělovačem a bez něj.
2. Je třeba provést srovnání zkoumaného a referenčního léčivého přípravku z hlediska depozice částic v plicích (studie 2007-76-DOS-6).

Žadatel na tyto nevyřešené otázky odpověděl v rámci ústního vysvětlení, které se konalo během listopadové schůze výboru CHMP. Žadatel prezentoval a vyhodnotil údaje ze studie depozice částic v plicích (studie 2007-76-DOS-6) a z těchto nových údajů ze studie in vitro (bez použití oddělovače v normálním a vlhkém prostředí a s použitím oddělovače v normálním prostředí) vyplývá podobná distribuce velikostí částic mezi zkoumaným a referenčním léčivým přípravkem. Na základě studie farmakokinetické bioekvivalence bylo rovněž potvrzeno, že oba přípravky mají shodný profil systémové bezpečnosti, neboť na systémové úrovni (AUC a C_{max}) byla prokázána bioekvivalence obou přípravků. Ve studii byla navíc nepřímo prokázána shodná depozice částic v plicích s tendencí k hlubšímu ukládání částic na základě vyšší hodnoty C_{max} a kratšího času T_{max}. Podle stanoviska výboru CHMP nelze předpokládat, že by byl tento malý rozdíl klinicky významný, a není proto nutné provést farmakodynamickou studii.

ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

Výbor CHMP byl toho názoru, že na základě všech předložených údajů, včetně údajů ze studie depozice částic v plicích (studie 2007-76-DOS-6), byla pro zkoumaný a referenční léčivý přípravek prokázána podobná distribuce velikostí částic. Údaje o farmakokinetické bioekvivalenci rovněž potvrzují, že přípravek Sabumalin a referenční léčivý přípravek mají shodný profil systémové bezpečnosti, neboť na systémové úrovni (AUC a Cmax) byla prokázána bioekvivalence obou přípravků, a to jak s použitím, tak bez použití oddělovače. Nakonec tedy již nebylo patrné žádné možné závažné riziko pro veřejné zdraví a výbor CHMP dospěl k závěru, že oba přípravky jsou bioekvivalentní a poměr přínosů a rizik příznivý.

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP usoudil, že byla prokázána podobná distribuce velikostí částic mezi zkoumaným a referenčním léčivým přípravkem,
- výbor CHMP usoudil, že vzhledem k průkazné bioekvivalenci na systémové úrovni (AUC a Cmax) má přípravek Sabumalin shodný profil systémové bezpečnosti s referenčním léčivým přípravkem,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že jsou přípravky bioekvivalentní a poměr přínosů a rizik příznivý,

výbor CHMP doporučil, aby bylo uděleno rozhodnutí o registraci přípravku Sabumalin a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I). Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečné verze, kterých bylo dosaženo v průběhu procedury Koordinační skupiny.