

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM,
LÆGEMIDLERNES STYRKE, INDGIVELSESVej, ANSØGERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Belgien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Danmark		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Estland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Finland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Tyskland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Grækenland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Ungarn		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	

Italien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Letland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Litauen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Holland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Norge		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Polen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	SalbuLEK	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Slovenien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	

			tlakom				
Spanien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Sverige		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Sabumalin	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	
Storbritannien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dosis	Inhalationsspray, suspension	Til inhalation	

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF SABUMALIN OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Sabumalin er en inhalationsspray med afmålte doser indeholdende en opløsning af salbutamolsulfat 100 µg/spray, med HFA 134a som drivmiddel. Ansøgningerne om markedsføringstilladelse blev indsendt som hybridansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, og EU-referenceproduktet er Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dosis, Druckgasinhalation, suspension, (GlaxoSmithKline). Referenceproduktet i SE er Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dosis (GlaxoSmithKline AB). Den ansøgte indikation er "symptombehandling af bronkokonstriktion som følge af astma bronchiale, kronisk bronkitis, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og emfysem. Anstrengelses- og allergenfremskaldt astmaprofylakse." Ansøgeren fremsendte dokumentation for farmaceutisk og klinisk effekt og sikkerhed, men en række medlemsstater mente ikke, at produktet kunne godkendes udelukkende på grundlag af de fremsendte *in vitro*-data. Der blev gjort omfattende indsigelser, og da de vigtigste spørgsmål om kvalitet (in vitro-ækvivalens med referenceproduktet) og de kliniske undersøgelsesresultaters utilstrækkelighed ikke kunne løses, blev proceduren henvist til CHMP af en række berørte medlemsstater, der gjorde indsigelse.

Kritisk vurdering

CHMP vedtog en liste med spørgsmål vedrørende en række uafklarede emner, som ansøgeren skulle tage op og underbygge. Efter vurderingen af ansøgerens svar på CHMP's liste med spørgsmål vurderede CHMP, at de fremlagte svar ikke støttede sammenligneligheden af ansøgerens produkt med referenceproduktet. De fremsendte data om partikelstørrelsesfordelingen gjorde det ikke muligt at forudsige mønstrene for aflejringer i lungerne, der påvirker den kliniske effekt og sikkerhed, og den aerodynamiske partikelstørrelsesfordeling var væsentligt forskellig mellem de to produkter. CHMP konkluderede, at det anvendte produkt ikke havde vist tilstrækkelige ligheder med referenceproduktet til at fastslå terapeutisk ækvivalens med hensyn til effekt og sikkerhed, og vedtog derfor en liste med syv uafklarede spørgsmål, som ansøgeren skal tage op.

Spørgsmål 1 - Ansøgeren skal fremsende protokollen med in vitro-sammenligninger af partikelstørrelsesfordelingerne under tørre forhold, fugtige forhold og med spacer, hvor alle relevante oplysninger skulle have været forudfastsat, f.eks. målsætning, den prøvestørrelse, der kræves for at påvise ækvivalens i de prædefinerede faser inden for et forudbestemt godkendelsesinterval, de forudbestemte batcher og de forudbestemte statistiske metoder. Den endelige rapport om de tre sammenligninger skal ligeledes fremsendes med angivelse af undersøgelsesdatoer, rådata og undersøgelsesresultaterne med det tilsvarende kvalitetssikringscertifikat.

Ansøgeren oplyste, at der ikke var udarbejdet nogen protokol forud for in vitro-sammenligningen, men at man anvendte interne dokumenter med forudfastsatte kriterier, og at testproduktbatcherne blev underlagt frigivelses- og stabilitetstestning i henhold til protokoller fra kvalitetskontrolafdelingen. Ansøgeren fremsendte specifikke protokoller om bestemte emner for testprodukter og generiske produkter, hvoraf det fremgik, at fremgangsmåden for påvisning af in vitro-ækvivalens fulgte et planlagt og solidt koncept. Derudover fremsendte ansøgeren en konsolideret endelig protokol bestående af alle de enkelte protokoller retrospektivt kombineret og en rapport retrospektivt kombineret på grundlag af alle de tilsvarende undersøgelsesrapporter, herunder rådata og undersøgelsesresultater.

CHMP noterede sig ansøgerens svar, men mente, at dataene ikke var analyseret i henhold til metodekravene i forbindelse med klinisk sammenlignelighed. Det fremgik af den nye formelle protokol for den udførte retrospektive analyse og den nye endelige rapport om *in vitro*-data, at CI 90 % fortsat lå uden for det godkendte interval på 15 % eller 20 % for fase 0, fase 1 og fase 2 og inden for 20 % CI, men uden for 15 % CI ved 90 % CI i fase 3. CHMP var ikke enig i, at denne mængde medicin er for lille til at være relevant, og kunne endvidere ikke tilslutte sig ansøgerens påstand om, at fase 1 kun vedrører sikkerhed. Den anvendte grupperingsmetode og tilføjelsen af spaceren vil

sandsynligvis maskere forskelle i kvalitet mellem de to produkter. CHMP anså derfor in vivo-data for at være nødvendige til at bekræfte terapeutisk ækvivalens.

Spørgsmål 2 - Ansøgerens begrundelse for den valgte gruppering af faser er ikke acceptabel. Ansøgeren bør begrunde følgende:

- a. Hvorfor sammenligningen af alle de individuelle faser ikke er mere selektiv med henblik på at påvise forskelle mellem formuleringer, der kan have klinisk relevans.*
- b. Hvorfor partikler på 6 µm eller op til 8 µm, der aflejres i fase 1, kun tages i betragtning i forbindelse med sikkerhed.*
- c. Ansøgeren skal redegøre for, hvorfor man har grupperet de partikelstørrelser, der aflejres i de store intrathorakale luftveje, i stedet for at undersøge dem med den største nøjagtighed og præcision i det størst mulige antal kategorier (faser).*

Ansøgeren fremsendte in vitro-data for at påvise in vitro-ækvivalensen mellem testproduktet og referenceproduktet og fremlagde begrundelser for gruppering af data, herunder en anden gruppering ved hjælp af følgende grupperede faser: Halsen separat (oropharyngeal aflejring og dermed indtaget dosis), gruppering 1: fase 0, 1 og 2 (store ikke-respirable partikler aflejret i de øvre luftveje, der kan ignoreres som klinisk uvæsentlige), gruppering 2: fase 3, 4 og 5 (dosis af fine partikler mellem 1,1 og 4,5 µm aflejret på bronkier og prædiktiv for in vivo-bronkodilationseffekten og for $C_{\max}$ (tidlig lungebiotilgængelighed)) og gruppering 3: fase 6, 7 og filter (afspejler ekstra fine partikler aflejret i alveolerne). Partikler >4,5 µm sluges og bidrager med ubetydelige mængder til den tidlige systemiske biotilgængelighed (som $C_{\max}$) og maksimale bivirkninger i forbindelse med inhaleret salbutamol. Ansøgeren oplyste, at de fremlagte in vitro-data kan være prædiktive for farmakokinetisk bioækvivalens for $C_{\max}$ og for maksimale luftvejsreaktioner og systemiske beta-2-adrenoreceptormedierede reaktioner, der hovedsageligt bestemmes af lungebiotilgængelighed.

a) Ansøgeren citerede EMEA's udkast til retningslinjer om oralt inhalerede produkter, der åbner mulighed for at gruppere forskellige faser af Andersen-kaskadeimpaktoren. Partikelstørrelsen anses for at være et af de væsentligste karakteristika, der påvirker aflejring i luftvejene, og kan bestemmes ved hjælp af kaskadeimpaktormålinger, selv om in vitro-sammenligningen bør foretages på impaktorniveau eller på begrundede grupperede niveauer, der er relevante for effekt og sikkerhed. Begrundelsen for at gruppere flere faser er at blive selektiv med hensyn til lungeaflejring, og måling af partikelstørrelse med et instrument som f.eks. en impaktor er en metode til at opnå information om partikelstørrelsen ved indgivelse af lægemidler i aerosoler og om partikelstørrelsesfordelingen. Den mængde salbutamol, der aflejres i lungen eller i visse dele af lungen, har klinisk relevans, og derfor repræsenterer de enkelte faser af impaktoren en bestemt partikelstørrelse eller et størrelsesinterval, der svarer til aflejningsstedet. For nogle stoffer repræsenteres den kliniske effekt og sikkerhed imidlertid ikke ved en specifik fase men ved en række faser, og derfor kan der ikke ved en sammenligning af de individuelle faser påvises forskelle mellem formuleringer, der kan være klinisk relevante.

b) Ansøgeren mente således, at det er mængden af respirable partikler <4,7 µm, der i sidste ende vil afgøre den bronkodilaterende effekt, særlig i faserne 3/4/5 (dvs. partikelstørrelse 1,1-4,7 µm), der svarer til bronkial aflejring, hvor beta-2-adrenoreceptorer i luftvejenes glatmuskulatur findes. Mængden af salbutamol, der påvirkede faserne bestående af hals/0/1/2, er ikke-respirable (dvs. >4,7 µm) og vil svare til større partikler, der aflejres på oropharynx (halsfasen) og de øvre luftveje (fase (0/1/2)). Farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser har vist, at den nedsvælgede andel af oropharyngeale aflejringer bidrager med en ubetydelig mængde til den tidlige systemiske biotilgængelighed og maksimale bivirkninger i forbindelse med inhaleret salbutamol, og at der kun er en ubetydelig direkte absorption fra oropharynx.

c) Gruppering af faser er berettiget på grundlag af sikkerhed og effekt under hensyntagen til de særlige karakteristika ved salbutamol og dets virkningssted. Ifølge ansøgeren viser en sammenligning af resultaterne for de forskellige fremgangsmåder (individuelle faser 3, 4 og 5 sammenlignet med de grupperede faser 3/4/5), at begge fremgangsmåder fører til sammenlignelige resultater undtagen for fase 3 (under grænsen på -15 %). Forskellen for fase 3 er en middeldifference på kun 3,27 % (dvs. 38,17 µg) af den samlede dosis af fine partikler i fase 3/4/5. Denne forskel forventes ikke at være

klinisk relevant, og de to produkter anses derfor for at udvise en ækvivalent bronkodilationsreaktion. Ansøgeren konkluderede, at in vitro-data og de påviste forskelles ubetydelige kliniske relevans blev underbygget af den fremsendte in vivo-undersøgelse.

CHMP noterede sig ansøgerens holdning, men mente, at denne overforenkler alle de genererede partiklers effekt på luftveje og spiserør, og at det er vanskeligt at definere de enkelte fasers rolle med hensyn til sikkerhed og effekt, virkninger som f.eks. forskelle i åndedrætsmønstre, aerosolens hastighed, når den kommer ind i luftvejene, og fanens form skal tages i betragtning. CHMP var desuden ikke enig i, at partikler, der er større end 6 µm, ikke er relevante for påvisning af effekten, da selv så store partikler kan trænge ind i de perifere luftveje. In vitro-data uden spacer tyder på inferioritet i fase 0, 1, 2 og 3 og lighed for fase 4, 5, 6, 7 og filterfasen, hvilket tyder på en ensartet $C_{\max}$ og en bedre AUC eller ensartet AUC, hvis den lille mængde i fase 0/1/2 var ubetydelig. In vivo-bioækvivalensundersøgelsen viser en tilsvarende, men statistisk signifikant overlegenhed for testproduktet for $C_{\max}$ og en kortere $T_{\max}$, hvilket tyder på, at testproduktet har en lidt større perifer aflejring. Den anderledes skystørrelse/-form eller det fugtige miljø, der findes i luftvejene, kan derfor være relevant. In vitro-test udført i et fugtigt miljø viser manglende ækvivalens som følge af overlegenhed i faserne med de fineste partikler både separat og efter gruppering.

Spørgsmål 3 - Ansøgerens begrundelse for at udvide godkendelsesintervallet hentet fra udkastet til retningslinjer er ikke acceptabel. Ansøgeren skal fremlægge beviser baseret på sensitive kliniske undersøgelser (helst undersøgelser, der undersøger den relative styrke) for, at en forskel på 20 % ikke er klinisk relevant.

Ansøgeren forklarede, at ækvivalensen i forbindelse med farmakokinetiske undersøgelser almindeligvis påvises ved at anvende en +/- 20 % grænse for 90 % CI, og at disse grænser derfor var blevet anvendt på FDP-sammenligning til trods for, at der i den seneste vejledning fra EMEA anbefales +/- 15%-grænser for in vitro-ækvivalens og +/- 20%-grænser for in vivo-farmakokinetisk ækvivalens. Ansøgeren mente, at udvidelsen af grænserne til +/- 20 % er berettiget, og påviste, at de opnåede resultater falder inden for +/- 15%-intervallet, undtagen for fase 3. Ækvivalensen blev også påvist for de faser, der repræsenterer ekstra fine partikler (<1,1 µm), med undtagelse af aflejring i filterfasen (uden for + 15 %, men inden for + 20 %). I absolut henseende repræsenterer værdierne uden for +/- 20 % en ubetydelig middeldifference, der er klinisk irrelevant i forbindelse med en generel potentiel stigning i den systemiske eksponering. På grundlag af udkastet til retningslinjer for oralt inhalerede produkter iværksatte ansøgeren to farmakokinetiske undersøgelser, begge med administration af en enkelt dosis på 800 µg salbutamol til raske frivillige: undersøgelse 2007-59-DOS-5 (undersøgelse af systemisk sikkerhed) og 2007-76-DOS-6 (undersøgelse af aflejringer i lungerne). Som det fremgår af den foreløbige analyse, er variabiliteten hos den enkelte forsøgsperson i undersøgelsen af aflejringer i lungerne omkring dobbelt så høj som for undersøgelsen af systemisk sikkerhed, hvilket viser, at variabiliteten stiger, når kun aflejringer i lungerne vurderes. Ansøgeren mente, at resultaterne af undersøgelse 2007-59-DOS-5 viser bioækvivalens med hensyn til hastigheden og omfanget af den samlede systemiske absorption af inhaleret salbutamol. Ansøgeren konkluderede på grundlag af den fremsendte ekspertrapport fra undersøgelse 2007-76-DOS-6, at "De fremlagte in vitro-data for dosis af fine partikler og in vivo-data for lungebiotilgængelighed som $C_{\max}$ tyder helt klart på, at der er terapeutisk ækvivalens inden for 20%-grænserne for både maksimale virkninger for luftvejene og maksimale systemiske beta-2-adrenoreceptormedierede virkninger. Desuden viser in vitro-dataene for aflejringer af større partikler sammen med den samlede (lunge + mave-tarm-kanal) systemiske biotilgængelighed som AUC tegn på generel systemisk ækvivalens. På grundlag af disse data anses de to formuleringer for at fremvise et ensartet terapeutisk forhold og for at være klinisk substituerbare".

CHMP fastslog, at der i udkastet til retningslinjer foreslås en mere konservativ fremgangsmåde i forbindelse med det anvendte godkendelsesinterval, hovedsageligt på grund af manglende erfaringer på dette område og den omstændighed, at gruppering kan maskere forskelle ved de evaluerede produkter, som det er tilfældet med det aktuelle produkt. CHMP mente, at bioækvivalensundersøgelsen (2007-59-DOS-5) viste ækvivalens i sikkerhedsprofilen, når produktet anvendes uden spacer, samt ensartede $C_{\max}$ og $T_{\max}$ værdier.

Spørgsmål 4 - Rådata vedrørende sammenligning med spacer er ikke fremsendt, og hverken rådata eller resultater under fugtige forhold er fremsendt eller drøftet.

Ansøgeren fremsendte rådata indhentet under fugtige forhold, hvoraf det klart fremgår, at salbutamolsulfatpartiklers aerodynamiske karakteristika ikke ændrer sig under fugtige forhold. Da der er indsendt to kliniske undersøgelser til demonstration af in vivo-ækvivalens og til bekræftelse af in vitro-data, bliver in vitro-dataene indhentet under fugtige forhold desuden mindre betydningsfulde. Ansøgeren besluttede også at indhente yderligere data om spacer for at opnå mere pålidelige oplysninger om partikelstørrelsesfordelingen, når de sammenlignede inhalatorer udstyres med deres respektive spaceranordninger. Det fremgår klart af dataene, at spaceren fremkalder en betydelig koncentration af store partikler i halsen og en stigning i dosis af fine partikler (partikler $< 5 \mu\text{m}$) med konfidensintervaller for de enkelte impaktorfaser, der ligger inden for grænsen på $\pm 20\%$, undtagen for fase 0. Ansøgeren mente, at de generelle data viser, at anvendelse af spacer resulterer i den samme høje grad af in vitro-ækvivalens som inhalatortestning uden denne anordning. CHMP bemærkede medtagelsen af de krævede rådata, men mente, at resultaterne ikke viste ensartethed i alle faser, og at det derfor var vanskeligt at konkludere, at der var tale om terapeutisk ækvivalens. CHMP anmodede ansøgeren om at fremlægge data fra en PK-undersøgelse med samtidig brug af spacer.

Spørgsmål 5 - Ansøgeren skal begrunde, hvorfor produktet anses for at være ækvivalent, når der ved sammenligningen af partikelstørrelse med spacer ikke kan påvises ækvivalens i gruppen hals + fase 0 + fase 1 grupperet som ønsket af ansøgeren med godkendelsesintervallet på 20 % og gruppering af faserne 2 + 3 som ønsket af ansøgeren med godkendelsesintervallet på 15 %, hovedsageligt fordi prøvestørrelsen af denne sammenligning ikke er blevet beregnet korrekt.

Efter en supplerende anmodning om kliniske spacerundersøgelser besluttede ansøgeren at udvide den tidligere fremsendte in vitro-ækvivalensundersøgelse med 7 generiske batcher og 10 referencebatcher (sammenlignet med 2 og 3 tidligere). Ækvivalensgrænserne blev fastsat til 80-125 %. For faser med lille aflejring af partikler og en relativt høj standardafvigelse er det særlig kritisk at nå et konfidensinterval, der ligger inden for de fastsatte grænser. Sammenligning af de enkelte faser viste, at de fleste værdier ligger inden for intervallet $\pm 15\%$ (undtagen fase 0, 1 og filter), og efter gruppering lå alle værdierne inden for intervallet $\pm 15\%$. Dosisforholdet for fine partikler var 1,01, det tilsvarende konfidensinterval var på 0,97 – 1,04, og det fremgår derfor klart af dataene, at den forventede spacereffekt er identisk for test- og referenceproduktet. Ansøgeren medtog også resultater fra en komparativ farmakokinetisk undersøgelse til evaluering af den systemiske sikkerhed, der påviste ækvivalens, og mente, at ækvivalensen af C_{max} værdier som påvist i den systemiske sikkerhedsundersøgelse støtter forudsigelsen af ækvivalent lungebiotilgængelighed og ækvivalent lungeaflejring. CHMP noterede sig de supplerende data, men mente fortsat, at metoden med gruppering maskerede forskelle mellem de testede produkter, og at den anvendte spacer desuden mindskede mængden af større partikler og øgede mængden af fine partikler. Selv om ansøgerens påstand om, at PK-bioækvivalensundersøgelsen viste ækvivalens uden spacer, blev underbygget, støttede CHMP ikke antagelsen om, at dataene med brug af spacer ville vise de samme tegn på ækvivalens, og mente derfor, at en PK-undersøgelse med spacer er påkrævet.

Spørgsmål 6 - Første del af spørgsmål 5 på listen med spørgsmål "Ansøgeren bør redegøre for produktets stabilitet ved opbevaring i lyset af undersøgelser, der viser, at anordningens omvendte og liggende stilling er den mest stabile" er ikke blevet fuldt besvaret, da kun redegørelser for opretstående og liggende stilling, men ikke af omvendt stilling er indsendt. Ansøgeren anmodes om at fremsende denne redegørelse.

Med hensyn til stabiliteten ved opbevaring supplerede ansøgeren den allerede fremsendte genopfyldningsundersøgelse med komparative data fra omvendt opbevaring og fandt, at alle de undersøgte doser af det generiske produkt opfylder den specificerede afgivne dosis i en opbevaringsperiode på op til 7 dage. Den uønskede tilbagestrømning af suspension til beholderen optræder ikke, hvis beholderne opbevares i omvendt eller liggende stilling, men kan optræde, hvis beholderen opbevares i opretstående stilling. Det fremgår klart af de samlede fremsendte resultater, at det generiske produkt ikke er inferiørt i forhold til referenceproduktet, og ansøgeren mente, at de to produkter var fuldt substituerbare. Under udviklingen af lægemidlet optimerede ansøgeren

applikatoren og ændrede anordningens form for at gøre det muligt at opbevare applikatoren i de to krævede opbevaringsstillinger. Applikatorens funktionalitet berøres ikke, og aerosolskyen og den aerodynamiske partikelstørrelsesfordeling forbliver derfor den samme. CHMP anerkendte den forbedrede udformning af anordningen og var enig i ansøgerens svar, og spørgsmålet blev derfor anset for at være løst.

Spørgsmål 7 - Med henblik på at supplere den komparative undersøgelse mellem reference- og testprodukterne bør der gennemføres en komparativ genpræpareringsundersøgelse efter opbevaring i liggende stilling (0° C) (fyldt beholder og delvist tom beholder) for at bekræfte, at de opfører sig ens.

Som tidligere anført fremsendte ansøgeren de oprindelige genpræpareringsundersøgelser for testproduktet, der blev suppleret med en genpræpareringsundersøgelse med referenceproduktet, og CHMP mente, at dataene viser den indvirkning, som MDI's stilling har på den aflejrede dosis, men at disse virkninger blev observeret for både test- og referenceprodukt. Derfor konkluderede CHMP, at produkterne skulle anses for at være substituerbare.

Konklusion på vurderingen af ansøgerens svar på listen med uafklarede spørgsmål

Afslutningsvis fastslog CHMP, at ansøgerens besvarelse af listen med uafklarede spørgsmål gjorde det muligt for udvalget at konkludere, at test- og referenceproduktet er ensartede med hensyn til de sikkerhedsmæssige aspekter, når de anvendes uden spacer. Ækvivalensen mellem test- og referenceprodukterne er dog stadig ikke fuldt ud påvist, selv om dette kan ske ved at indsende en analyse af dataene fra den igangværende undersøgelse 2007-76-DOS-6, og CHMP fandt frem til to uafklarede spørgsmål, som ansøgeren skulle redegøre for under en mundtlig redegørelse:

1. Ansøgeren skal fremlægge beviser for in vivo-ækvivalens, når produkterne anvendes med deres spacere.
2. Der bør foretages en sammenligning mellem reference- og testproduktets lungeaflejring (undersøgelse 2007-76-DOS-6).

Ansøgeren besvarede de uafklarede spørgsmål under en mundtlig redegørelse på CHMP's møde i november. Ansøgeren fremlagde og fortolkede data fra undersøgelsen af lungeaflejring (undersøgelse 2007-76-DOS-6), og disse nye in vitro-data (uden spacer under normale og fugtige forhold og med spacer under normale forhold) tydede på en ensartet partikelstørrelsesfordeling mellem test- og referenceproduktet. Den farmakokinetiske bioækvivalensundersøgelse bekræftede ligeledes, at begge produkter har den samme systemiske sikkerhedsprofil, da bioækvivalens på systemiske niveauer (AUC og C_{max}) er blevet påvist. Derudover viste undersøgelsen indirekte den samme lungeaflejring med en tendens til en dybere lungeaflejring baseret på et højere forhold i C_{max} og en kortere T_{max}. CHMP mener, at denne lille forskel ikke forventes at være klinisk signifikant, og en farmakokinetisk undersøgelse forekommer ikke at være nødvendig.

BEGRUNDELSE FOR EN POSITIV UDTALELSE

CHMP mente, at der på grundlag af alle de indsendte data, herunder data fra lungeaflejringsundersøgelsen (undersøgelse 2007-76-DOS-6), kunne påvises en ensartet partikelstørrelsesfordeling for test- og referenceproduktet. De farmakokinetiske bioækvivalensdata bekræftede ligeledes, at Sabumalin og referenceproduktet har den samme systemiske sikkerhedsprofil, da bioækvivalens på systemiske niveauer (AUC og Cmax) er blevet påvist med og uden brug af spacer. Det konkluderes, at der ikke længere findes en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, og CHMP konkluderede, at produkterne er bioækvivalente, og at benefit/risk-forholdet er positivt.

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP mente, at der var påvist en ensartet partikelstørrelsesfordeling mellem test- og referenceproduktet.
 - CHMP mente, at Sabumalin og referenceproduktet har den samme systemiske sikkerhedsprofil, som det fremgår af bioækvivalensen på systemiske niveauer (AUC og Cmax)
 - CHMP konkluderede, at produkterne er bioækvivalente, og at benefit-/risk-forholdet er positivt -
- anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelser for Sabumalin og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De finale versioner, der blev opnået enighed om i koordinationsgruppens procedure, er gældende for produktresumé, mærkning og indlægsseddel.