

ANNEX I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, IL-QAWWA TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANTI FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-sug</u>	<u>L-Applikant</u>	<u>Isem Ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnjen jinghata</u>	<u>Il-Kontenut (Konċentrat)</u>
L-Awstrija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Il-Ġermanja	Salbutamol "Hexal" 100 µg/Dosis - Dosieraerosol	100 µg/doża	Sustanza taht pressjoni għolja li tittiehed man- nifs, suspensjoni	Għal biex jingibed man	
Il-Ġermanja		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Il-Ġermanja	SalbuHEXAL N Dosieraerosol	100 µg/doża	Sustanza taht pressjoni għolja li tittiehed man- nifs, suspensjoni	Għal biex jingibed man-nifs	
L-Irlanda		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Il-Ġermanja	Salbul 100 micrograms Pressurised Inhalation Suspension	100 µg/doża	Sustanza taht pressjoni għolja li tittiehed man- nifs, suspensjoni	Għal biex jingibed man-nifs	
Spanja		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Il-Ġermanja	Salbutamol Hexal 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/doża	Sustanza taht pressjoni għolja li tittiehed man- nifs, suspensjoni	Għal biex jingibed man-nifs	
L-Isvezja		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Il-Ġermanja	Sanohex	100 µg/doża	Sustanza taht pressjoni għolja li tittiehed man- nifs, suspensjoni	Għal biex jingibed man-nifs	

ANNEX II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' SANOHEX U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Sanohex huwa inalatur aerosol ta' doża mkejla li fih formulazzjoni ta' sospensjoni ta' salbutamol sulfat 100 µg/sprej, b'HFA 134a bħala propellant. L-applikazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq ġew ipprezentati bħala applikazzjonijiet ibridi skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-prodott ta' referenza tal-UE huwa Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/doża, Druckgasinhalation, sospensjoni, (GlaxoSmithKline). Il-prodott ta' referenza fl-SE huwa Ventoline Evohaler, 0.1 mg/doża (GlaxoSmithKline AB). L-indikazzjoni mfittxija hija "Trattamento sintomatiku ta' bronkokostrizzjoni minn aźma tal-bronki, bronkite kronika, marda pulmonari ostruttiva kronika (COPD) u enfisema. Profilassi tal-aźma kkawżata minn attività fiżika u allergeni". L-applikant ipprezenta dokumentazzjoni tal-effikaċja u sigurtà farmaċewtika u klinika, iżda numru ta' Stati Membri ma kkunsidrawx li l-prodott huwa approvat abbażi tad-dejta *in vitro* pprezentata. Tqajmu oġġezzjonijiet maġġuri u minhabba l-kwistjonijiet ewlenin dwar il-kwalità (l-ekwivalenza *in vitro* għall-prodott ta' referenza) u minhabba li l-insuffiċjenza tal-istudji kliniċi ma setghux jiġu solvuti, il-proċedura giet irreferuta lis-CHMP minn għadd ta' Stati Membri konċernati li oġġezzjonaw.

Evalwazzjoni kritika

Is-CHMP adotta Lista ta' Mistoqsijiet li jagħtu fil-qosor numru ta' kwistjonijiet mhux solvuti li kellhom jiġu indirizzati u ssostanzjati mill-Applikant. Wara l-valutazzjoni tar-reazzjoni tal-Applikanti għal-Lista ta' Mistoqsijiet tas-CHMP, is-CHMP ikkunsidra li t-tweġibiet pprezentati ma appoġġjawx il-komparabilità tal-prodott tal-Applikant mal-prodott ta' referenza. Id-dejta fornuta dwar id-distribuzzjoni tad-daqs tal-partiċella ma ppermettix li jsir it-tbassir tal-mod ta' depożizzjoni fil-pulmun u dan affettwa l-effikaċja u s-sigurtà klinika u d-distribuzzjoni ajrudinamika tad-daqs tal-partiċella varjat ferm bejn iż-żewġ prodotti. Is-CHMP ikkonkluda li l-prodott li saret applikazzjoni għalih ma weriex biżżejjed xebh mal-prodott ta' referenza biex jistabbilixxi ekwivalenza terapewtika fir-rigward tal-effikaċja u sigurtà u għaldaqstant adotta lista ta' seba' Kwistjonijiet Pendenti biex ikunu indirizzati mill-Applikant.

Mistoqsija 1 - L-Applikant għandu jipprova l-protokoll tat-tqabbil in vitro tad-distribuzzjonijiet tad-daqs tal-partiċelli f'kundizzjonijiet xotti, kundizzjonijiet umdi u bi spejser fejn l-informazzjoni rilevanti kollha kellha tkun speċifikata minn qabel, ngħidu aħna, daqs ta' kampjun oġġettiv meħtieġ biex juri ekwivalenza fil-ġabriet ta' stadji definiti minn qabel fi hdan medda ta' approvazzjoni speċifikat minn qabel, il-lottijiet speċifikati minn qabel u l-metodi statistiċi speċifikati minn qabel. Bl-istess mod, għandu jkun ipprovdut rapport finali tat-tliet tqabbiliet li jindika d-dati tal-istudju, id-dejta mhux ipproċessata u r-riżultati tal-istudju biċ-ċertifikat QA korrespondenti.

L-Applikant iddikjara li ma kien stabbilit l-ebda protokoll qabel it-tqabbil *in vitro* iżda li ntużaw dokumenti interni bi kriterji speċifikati minn qabel u li l-lottijiet tal-prodott tat-test kienu soġġetti għall-ittestjar ta' rilaxx u stabbilità skont protokoll mid-dipartiment tal-kontroll tal-kwalità. L-Applikant ipprova protokoll speċifiċi ta' kwistjonijiet singoli għall-prodotti tat-test u daww ġeneriċi, li wrew li l-approċċ għall-wiri ta' ekwivalenza *in vitro* mexxa ma' kuncett ipplanat u sod. Barra minn hekk, l-Applikant ipprova protokoll finali kkonsolidat li jikkonsisti mill-protokoll singoli kollha kkombinati retrospettivament u rapport ikkombinat retrospettivament mir-rapporti tal-istudji korrespondenti kollha inkluż dejta mhux ipproċessata u riżultati tal-istudju.

Is-CHMP innota r-rispons tal-Applikant, iżda kkunsidra li d-dejta ma gietx analizzata skont ir-rekwiżiti metodoloġiċi għat-tqabbil kliniku. Il-protokoll formali l-ġdid tal-analizi retrospettiva magħmula u r-rapport finali l-ġdid dwar id-dejta *in vitro* indika lis-CI ta' 90% baqa' barra mill-medda ta' aċċettabilità ta' 15% jew 20% għall-istadju 0, stadju 1 u stadju 2 u fi hdan is-CI ta' 20% iżda barra s-CI ta' 15% għall-istadju 3 is-CI ta' 90%. Is-CHMP ma qabilx li dan l-ammont ta' mediċina huwa

żgħir wisq biex ikun rilevanti u barra dan ma setax jappoġġja l-affermazzjoni tal-Applikant li stadju 1 huwa relatat biss mas-sigurtà. Il-metodu ta' raggruppament użat u ż-żieda tal-ispejser x'aktarx jgħatti d-differenzi fil-kwalità bejn iż-żewġ prodotti. Għaldaqstant, is-CHMP ikkunsidra li hija meħtieġa dejta *in vivo* biex tikkonferma l-ekwivalenza terapewtika.

Mistoqsija 2 - Il-ġustifikazzjoni tal-Applikant tar-raggruppament tal-istadji magħżula mhijiex aċċettabbli. L-Applikant għandu jiġġustifika:

- a. *Għaliex it-tqabbil tal-istadji kollha individwali mhuwiex iktar diskriminattiv biex jinkixfu differenzi bejn il-formulazzjonijiet li jista' jkollhom relevanza klinika.*
- b. *Għaliex il-partiċelli ta' 6 µm jew sa 8 µm, li huma ddepożitati fi stadju 1, huma meqjusin fir-rigward tas-sigurtà biss.*
- c. *L-Applikant għandu jiddiskuti għaliex il-medda ta' partiċelli li huma ddepożitati fil-passaġġi l-kbar li jittrażmettu l-arja jiġu raggruppati flok ma investigahom bl-iktar eżattezza u preċiżjoni fin-numru possibbilment kbir ta' kategoriji (stadji).*

L-Applikant ipprova dejta *in vitro* biex juri l-ekwivalenza bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza u ppreżenta ġustifikazzjonijiet għar-raggruppament tad-dejta inkluż t-tieni raggruppament bl-użu tal-istadji raggruppati li ġejjin: Gerżuma separatament (depożizzjoni orofaringeali u għaldaqstant id-doża miblugħa), Raggruppament 1: Stadju 0, 1, u 2 (partiċelli kbar mhux respirabbli depożitati fil-passaġġ tal-arja ta' fuq, li jistgħu ma jitqisux bħala klinikament mhux sinifikanti), Raggruppament 2: Stadju 3, 4 u 5 (doża ta' partiċella fina (FPD) bejn 1.1 u 4.5 µm, iddepożitati fuq il-bronki u ta' tbassir tal-effikaċja bronkodilatorja *in vivo* u s-C_{max} (bijodisponibbiltà bikrija fil-pulmun)) u Raggruppament 3: Stadju 6, 7, u Filtru (jirrifletti partiċelli ektrafini ddepożitati fl-alveoli). Il-partiċelli >4.5 µm jinbelgħu u jikkontribwixxu b'ammont negligibbli għall-bijodisponabbiltà sistemika bikrija (bħala C_{max}) u episodji avversi massimi ta' salbutamol inalati. L-Applikant iddikjara li d-dejta ppreżentata *in vitro* tista' tkun ta' tbassir għall-bijoeqwivalenza farmakokinetika għas-C_{max} u għar-risponsi massimi tal-passaġġi tal-arja u sistemiċi medjati minn riċettur beta-2 adrenergiku (adrenoceptor), li huma prinċiplament iddeterminati mill-bijodisponibbiltà tal-pulmun.

a) L-Applikant ikkwota l-abbozz tal-linja gwida tal-EMEA fuq prodotti inalati oralment (OIP) li joffri l-possibbiltà li stadji differenti tal-*Andersen Cascade Impactor* jiġu raggruppati. Id-daqs tal-partiċella huwa meqjus li huwa l-iktar karatteristika sinifikanti li tinfluwenza d-depożitu fil-passaġġ respiratorju u tista' tkun iddeterminata permezz tal-użu tal-kejl tal-*Cascade Impactor* għalkemm it-tqabbil *in vitro* għadu jsir għal kull stadju *impactor* jew stadji raggruppati ġġustifikati li huma rilevanti għall-effikaċja u s-sigurtà. Ir-raġuni għar-raggruppament tal-istadji hija li jsir diskriminattiv f'termini ta' depożizzjoni fil-pulmun u l-kejl tad-daqs tal-partiċella bi strument bħalma huwa *impactor* huwa mezz kif tikseb l-informazzjoni fuq id-daqs tal-partiċella tal-medikazzjoni ajrosolizzata u d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partiċella. L-ammont ta' salbutamol li jiddepożita fil-pulmun jew f'ċerti reġjuni tal-pulmun għandu relevanza klinika u għaldaqstant stadji singoli tal-*impactor* jirrapprezentaw ċertu daqs ta' partiċella jew medda ta' qisien li tikkorrelata mas-sit ta' depożizzjoni. Madankollu, għal xi sustanzi, l-effikaċja u s-sigurtà klinika mhijiex irrapprezentata minn stadju speċifiku iżda minn medda ta' stadji u għaldaqstant, tqabbil ta' stadji individwali ma jistax isib differenzi bejn formulazzjonijiet li jistgħu jkollhom relevanza klinika.

b) L-Applikant tabilhaq ikkunsidra li l-ammont ta' partiċelli respirabbli <4.7 µm li fl-aħħar mill-aħħar jiddeterminaw l-effikaċja bronkodilatorja, b' mod partikolari għall-istadji 3/4/5 (jiġifieri daqs ta' partiċella 1.1- 4.7 µm) li tikkorrespondi ma' depożizzjoni bronkjali fejn jinsabu r-riċetturi beta-2 adrenerġiċi tal-muskolatura lixxa tal-passaġġ tal-arja. L-ammont ta' salbutamol li kellu impatt fuq l-istadji inkluż il-gerżuma /0/1/2 mhuwiex respirabbli (jiġifieri >4.7 µm) u jikkorrispondu għal partiċelli ikbar iddepożitati fl-orofaringi (stadju tal-gerżuma) u l-passaġġ tal-arja tan-naħa ta' fuq (stadji 0/1/2). Studji farmakokinetiċi u farmakodinamiċi wrew li l-frazzjoni miblugħa minn depożizzjonijiet orofaringeali tikkontribwixxi ammont negligibbli għall-bijodisponibbiltà sistemika bikrija u effetti avversi massimi ta' salbutamol inalati u li hemm biss assorbiment dirett negligibbli mill-orofaringi.

c) Ir-raggruppament tal-istadji huwa ġġustifikat abbażi tas-sigurtà u l-effikaċja, bit-tehd f'kunsiderazzjoni tal-partikolaritajiet ta' salbutamol u s-sit tal-azzjoni tiegħu. Skont l-Applikant, tqabbil tar-rizultati għall-approċċi differenti (stadji individwali 3, 4 u 5 meta mqabbla ma' stadji raggruppati 3/4/5) juri li għajr għall-istadju 3 (taht il-limitu -15%), iż-żewġ approċċi jwasslu għal rizultati komparabbli. Id-differenza għall-istadju 3 tammonta għal differenza medja ta' 3.27% (jigifieri 38.17 µg) biss tad-doża ta' particeffi finni raggruppati għall-istadji 3/4/5. Din id-differenza mhijiex mistennija li tkun ta' relevanza klinika u iż-żewġ prodotti huma għaldaqstant ikkunsidrati li jeżibixxu rispons bronkodilatur ekwivalenti. L-Applikant ikkonkluda li d-dejta *in vitro* u r-relevanza klinika negligibbli tad-differenzi kienet appoġġjata mill-istudju *in vivo* pprovdut.

Is-CHMP innota l-pozizzjoni tal-Applikant iżda kkunsidra li din tissimplifika żżejjed l-effett tal-particeffi kollha ġġenerati fuq il-passaġġ respiratorju u alimentari u li huwa diffiċli biex wiehed jiddefinixxi r-rwol tal-istadji individwali f'termini ta' sigurtà u effikaċja, ta' effetti bħalma huma differenzi fil-*patterns* tat-tehd tan-nifs, veloċità tal-aerosol waqt id-dhul fil-passaġġi tal-arja u l-forma tas-shaba għandhom jiġu kkunsidrati. Barra minn hekk, is-CHMP ma qabilx li particeffi ikbar minn 6 µm mhumiex rilevanti għall-wiri tal-effikaċja, peress li anke particeffi kbar bħal dawn jistgħu jippenetraw il-passaġġi tal-arja periferiċi. Id-dejta *in-vitro* mingħajr spejser tissuggerixxi inferjorità fi stadji 0, 1, 2 u 3 u xebh fl-istadji 4, 5, 6, 7 u l-istadju tal-filtru, li jissuggerixxi C_{max} simili u AUC superjori jew AUC simili jekk l-ammont zġhir fl-istadji 0/1/2 kellu jkun negligibbli. L-istudju ta' bjoekwivalenza *in vivo* juri superjorità ekwivalenti iżda statistikament sinifikattiva għall-prodott tat-test għal C_{max} u T_{max} iqsar, li jindika li l-prodott tat-test għandu depożizzjoni periferiku xi ftit oghla. Għaldaqstant, id-daqs/forma tas-shaba differenti jew l-ambjent umdu li jeżisti fis-sigra respiratorja jista' jkun rilevanti. It-testijiet *in vitro* li saru f'ambjent umidu wrew nuqqas ta' ekwivalenza minhabba s-superjorità fl-istadji bl-ifjen particeffi kemm separatament kif ukoll wara r-raggruppament.

Mistoqsija 3 - Il-ġustifikazzjoni tal-Applikant li jwessa' l-medda ta' aċċettabilità meħuda mill-abbozz tal-linja gwida mhijiex aċċettabbli. L-Applikant għandu jipprovdri evidenza bbażata fuq studji kliniċi sensitivi (preferabbilment studji li jinvestigaw il-qawwa relattiva) li differenza ta' 20 % fiha nuqqas ta' relevanza klinika.

L-Applikant iddikjara li għall-istudji farmakokinetiċi, l-ekwivalenza tintwera konvenzjonalment bl-applikazzjoni ta' limitu ta' +/- 20% għal CI ta' 90% u għaldaqstant applika dawn il-limiti għat-tqabbil FDP, minkejja l-gwida reċenti tal-EMEA li tirrakkomanda limitu ta' +/- 15% għal ekwivalenza *in vitro* u limitu ta' +/- 20% għal ekwivalenza farmakokinetika *in vivo*. L-Applikant ikkunsidra li t-twessigh tal-limiti għal +/- 20% huwa ġustifikabbli u wera li r-rizultati miksubin jaqgħu fil-medda ta' +/- 15%, hliet għall-istadju 3. Għall-istadji li jirrapprezentaw particeffi ektrafini (<1.1µm), intweriet ukoll l-ekwivalenza, bl-eċċezzjoni ta' depożizzjoni fl-istadju tal-filtru (barra +15% iżda fi +20%). F'termini assoluti, il-valuri barra l-limitu +/- 20% jirrapprezentaw differenza medja negligibbli li hija klinikament irrelevanti fil-kuntest ta' xi zieda potenzjali totali fl-esponiment sistemiku. Abbażi tal-abbozz tal-linja gwida OIP, l-Applikant beda żewġ studji farmakokinetiċi, it-tnejn b'għoti ta' doża singola ta' 800 µg salbutamol f'voluntiera f'saħħithom: studji 2007-59-DOS-5 (studju ta' sigurtà sistemika) u 2007-76-DOS-6 (studju ta' depożizzjoni pulmonari). Kif jidher fl-analizi, il-varjabilità fis-sugġett għall-istudju ta' depożizzjoni pulmonari hija madwar darbtejn oghla minn dik għall-istudju ta' sigurtà sistemika, li turi li l-varjabilità tiżdied biss meta d-depożizzjoni pulmonari tkun ivvalutata. L-Applikant ikkunsidra li r-rizultati mill-istudju 2007-59-DOS-5 juru bjoekwivalenza f'termini tar-rata u l-medda tal-assorbiment sistemiku totali ta' salbutamol inalat. Abbażi tar-rapport espert sottomess mill-istudju 2007-76-DOS-6, l-Applikant ikkonkluda li "d-dejta *in vitro* pprezentata għad-doża ta' particeffi finni u d-dejta *in vivo* għall-bijodisponibilità għall-pulmun minhabba li C_{max} jippona b'mod ċar lejn il-preżenza ta' ekwivalenza terapewtika fi hdan il-limitu 20% kemm għall-effetti massimi tal-passaġġi tal-arja kif ukoll għall-effetti massimi sistemici medjati minn riċetturi beta-2 adrenerġiċi. Barra minn hekk, id-dejta *in vitro* għad-depożizzjoni ta' particeffi ikbar flimkien ma' bijodisponibilità sistemika totali (pulmun u musrana) bħala AUC juru evidenza ta' ekwivalenza sistemika totali. Fuq il-baži ta' dawn id-dejta iż-żewġ formulazzjonijiet huma kkunsidrati li jesibixxu proporzjon terapewtiku ekwivalenti u li huma jistgħu jinbidlu klinikament ma' xulxin".

Is-CHMP iddikjara li l-abbozz tal-linja gwida ppropona approċċ iktar konservattiv għall-medda ta' approvazzjoni applikata prinċiplament minhabba nuqqas ta' esperjenza f'dan ipprezentata u l-fatt li raggruppament jista' jgħatti d-differenzi fil-prodotti evalwati, kif inhu l-każ għall-prodott attwali. Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-istudju ta' bijoekwivalenza (2207-59-DOS-5) wera ekwivalenza fil-profil ta' sigurtà meta użat mingħajr spejser, kif ukoll bħala valuri C_{max} u T_{max} simili.

Mistoqsija 4 - Dejta mhux ipproċessata tat-tqabbil bi spejser ma gietx provduta u la d-dejta mhux ipproċessata u lanqas ir-riżultati f'kundizzjonijiet umdi ma ġew ipprovduti jew diskussi.

L-Applikant ipprova dejta mhux ipproċessata miksuba f'kundizzjonijiet umdi li turi b'mod ċar li l-karatteristika ajrudinamika ta' partiċelli ta' salbutamol sulfat ma tinbidilx f'kundizzjonijiet umdi. Barra minn hekk, minhabba li żewġ studji kliniċi huma sottomessi għall-wiri ta' ekwivalenza *in vivo* u biex jikkonfermaw dejta *in vitro*, ir-riżultati *in vitro* miksubin f'kundizzjonijiet umdi jsiru inqas importanti. L-Applikant iddeċieda ukoll li jiġġenera dejta addizzjonali tal-ispejser sabiex jikseb informazzjoni iktar kredibbli fuq id-distribuzzjoni tal-qies tal-partiċella meta l-inalaturi mqabbla jintramalhomm l-apparat spejser rispettiv tagħhom. Id-dejta turi b'mod ċar li l-ispejser jinduċi tnaqqis sinifikanti ta' partiċelli kbar fil-gerżuma u zieda fid-doża ta' partiċelli fini (partiċelli < 5 µm), bl-intervalli ta' kunfidenza għall-istadji ta' *impactor* singolu fi hdan il-limitu ta' +/- 20%, hliief għall-istadju 0. L-Applikant ikkunsidra li d-dejta ġenerali turi li l-użu tal-ispejser jirriżulta fl-istess medda għolja ta' ekwivalenza *in vitro* bħal ittestjar tal-inalatur mingħajr dan l-apparat. Is-CHMP innota l-inklużjoni tad-dejta mhux ipproċessata mitluba iżda kkunsidra li r-riżultati ma wrewx xebh fl-istadji kollha u li għaldaqstant huwa diffiċli li tingħied konkluzjoni fuq l-ekwivalenza terapewtika. Is-CHMP talab lill-Applikant biex jipprovi dejta minn studju farmakokinetiku bl-użu konkometanti ta' spejser.

Mistoqsija 5 - L-Applikant għandu jiġġustifika għaliex il-prodott huwa kkunsidrat ekwivalenti meta t-tqabbil tad-daqs tal-partiċella bl-ispejser mhuwiex kapaċi juri ekwivalenza fir-raggruppament ta' gerżuma + stadju 0 + stadju 1, raggruppat kif mixtieq mill-Applikant bil-medda ta' approvazzjoni ta' 20 % u raggruppament ta' stadji 2 + 3, kif mixtiqin mill-Applikant, bil-medda ta' approvazzjoni ta' 15 %, prinċiplament peress li d-daqs tal-kampjun ta' dan it-tqabbil ma ġiex ikkalkulat b'mod xieraq.

Wara talba addizzjonali għall-istudji kliniċi tal-ispejser, l-Applikant iddeċieda li jestendi l-istudju ta' ekwivalenza bl-użu tal-ispejser *in vitro* li kien diġà ġie pprezentat, inklużi 7 lottijiet ġeneriċi u 10 ta' referenza (mqabblin ma' 2 u 3 ta' qabel). Il-limiti tal-ekwivalenza ġew stabbiliti għal 80 - 125 %. Għall-istadji b' depożizzjoni żgħira ta' partiċelli u b' devjazzjoni standard relattivament għolja huwa partikolarment kritiku li jintlaħaq intervall ta' kunfidenza fi hdan il-limiti definiti. It-tqabbil ta' stadju singolu wera li l-parti l-kbira mill-valuri huma fil-medda ta' ± 15 % (hliief mill-istadju 0, 1 u l-filtru) u wara r-raggruppament, il-valuri kollha kienu fi hdan il-medda ta' ± 15 %. Il-proporzjon ta' doża ta' partiċelli fini kien 1.01 u l-intervall ta' kunfidenza korrispondenti kien 0.97 – 1.04 u għaldaqstant, id-dejta turi b'mod ċar li l-effett mistenni tal-ispejser huwa identiku għall-prodott tat-test u tar-referenza. L-Applikant inkluda wkoll riżultati minn studju farmakokinetiku ta' tqabbil li evalwa s-sigurtà sistemika, li juri l-ekwivalenza u kkunsidra li l-ekwivalenza tal-valuri C_{max} kif identifikati mill-istudju ta' sigurtà sistemika jappoġġjaw it-tbassir ta' bijodisponibilità tal-pulmun ekwivalenti u depożizzjoni fil-pulmun ekwivalenti. Is-CHMP innota d-dejta addizzjonali iżda baqa' tal-opinjoni li l-metodu raggruppat għatta d-differenzi bejn il-prodotti tat-test u li barra minn hekk, l-ispejser użat naqqas l-ammont ta' partiċelli ikbar u zied l-ammont ta' partiċelli fini. Għalkemm il-klejm tal-Applikant li l-ekwivalenza tal-istudju tal-bioekwivalenza tal-farmakokinetika ntweriet mingħajr l-ispejser giet approvata, is-CHMP ma appoġġjax is-suppożizzjoni li d-dejta bl-użu ta' spejser tipprovi l-istess evidenza ta' ekwivalenza u għaldaqstant li studju farmakokinetiku bi spejser huwa obligatorju.

Mistoqsija 6 - L-ewwel parti ta' mistoqsija 5 tal-LoQ, "L-Applikant għandu jiddiskuti l-istabbiltà tal-ħażna tal-prodott, fid-dawl ta' studji li wrew li huwa iktar stabbli jekk maħzun rasu 'l isfel u mimdud'" ma gietx imwieġba b'mod komplut, minhabba li ġew sottomessi biss diskussjonijiet dwar pożizzjoni wieqfa u mimduda, iżda mhux l-pożizzjoni tal-prodott rasu 'l isfel. L-Applikant huwa meħtieġ li jipprezenta din id-diskussjoni.

Rigward l-istabbiltà waqt il-ħażna, l-Applikant ikkumplimenta l-istudju ta' riattivazzjoni (*repriming*) diġà sottomess ma' dejta ta' tqabbil minn ħażna bil-prodott rasu 'l isfel u sab li *s-shots* kollha investigati għall-prodott ġeneriku jikkonformaw mad-doża speċifikata mwassla sa perjodu ta' ħażna ta' 7 ijiem. Il-fluss lura mhux mixtieq mill-formulazzjoni ta' sospensjoni fiċ-ċilindru ma sseħħ jekk il-bottijiet jinħażnu f'pożizzjoni rashom 'l isfel jew mimdudin iżda tista' sseħħ jekk l-inalatur jinħażen f'pożizzjoni wieqfa. B'mod ġenerali, ir-rizultati pprovduti jindikaw b'mod ċar in-nuqqas ta' inferjorità tal-prodott ġeneriku u l-Applikant ikkunsidra ż-żewġ prodotti li jistgħu jinbidlu kompletament ma' xulxin. Waqt l-iżvilupp tal-prodott tal-mediċina, l-Applikant ottimizza l-applikatur, immodifika l-forma tal-apparat biex jagħmilha possibbli li l-applikatur jinħażen fiż-żewġ pożizzjonijiet ta' ħażna meħtieġa identifikati. Il-funzjonalità tal-applikatur mhijiex affettwata u għaldaqstant is-shaba tal-aerosol u d-distribuzzjoni ajrudinamika tad-daqs tal-partiċelli jibqgħu l-istess. Is-CHMP għaraf forma imtejba tal-apparat u qabel mar-reazzjoni tal-Applikant, il-kwistjoni tqieset bhala wahda solvuta.

Mistoqsija 7 - Sabiex jintemm l-istudju ta' tqabbil bejn il-prodotti ta' referenza u tat-test, għandu jsir studju ta' riattivazzjoni (repriming) ta' tqabbil wara ħażna fil-pożizzjoni mimduda (0°C) (stadju inizjali tal-ħajja tal-bott u tal-bott parzjalment żvujtat) biex jikkonferma x-xebh tal-imgħiba tagħhom.

Kif iddikjarat qabel, l-Applikant ipprova studji ta' riattivazzjoni (*repriming*) inizjali fuq il-prodott tat-test li kienu kkumplimentati bi studju ta' riattivazzjoni (*repriming*) bil-prodott ta' referenza u s-CHMP kkunsidra li waqt li d-dejta turi l-effett tal-pożizzjoni tal-MDI fuq id-doża ddepożitata, dan l-effett kien osservat kemm fil-prodott tat-test kif ukoll f'dak ta' referenza. Għaldaqstant, is-CHMP ikkonkluda li l-prodotti għandhom jiġu kkunsidrati bhala li jistgħu jinbidlu ma' xulxin.

Konkluzjoni tal-valutazzjoni tar-rispons tal-Applikant għal-Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti

Bhala konkluzjoni, is-CHMP ikkunsidra li r-reazzjonijiet tal-Applikant għal-Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti hallew lill-kumitat jikkonkludi li l-prodott tat-test u tar-referenza huma simili meta użati mingħajr spejser, fir-rigward tal-aspetti tas-sigurtà. Madankollu, l-ekwivalenza bejn il-prodotti tat-test u ta' referenza għadha ma ntwerietx għal kollox għalkemm din tista' tkun indirizzata billi tiġi pprezentata analizi tad-dejta mill-istudju 2007-76-DOS-6 li għadu għaddej, is-CHMP indirizza żewġ kwistjonijiet pendenti biex ikunu diskussi mill-Applikant waqt spjegazzjoni orali:

1. L-Applikant għandu jipprova ekwivalenza *in vivo* meta l-prodotti jintużaw bi u mingħajr l-ispejzers tagħhom
2. Għandu jkun indirizzat tqabbil bejn id-depożizzjoni pulmonari tal-prodott ta' referenza u tat-test (Studju 2007-76-DOS-6)

L-Applikant irrisponda għall-kwistjonijiet pendenti waqt Spjegazzjoni Orali li saret waqt il-laqgħa tas-CHMP ta' Novembru. L-Applikant kien kapaċi jipprezenta dejta mill-istudju ta' depożizzjoni pulmonari (2007-76-DOS-6) li ġiet ipprezentata u interpretata u din id-dejta ġdida *in vitro* (mingħajr spejser f'ambjent normali u umdu u bi spejser f'ambjent normali) issuggeriet distribuzzjoni simili ta' daqs ta' partiċella bejn il-prodott tat-test u ta' referenza. L-istudju ta' bjoekwivalenza farmakokinetika kkonferma wkoll li ż-żewġ prodotti għandhom l-istess profil ta' sigurtà sistemika minħabba li ntweriet il-bjoekwivalenza fil-livelli sistemici (AUC u Cmax). Barra minn hekk, l-istudju wera indirettament l-istess depożizzjoni fil-pulmun b'tendenza għal depożizzjoni iktar fil-fond fil-pulmun ibbażata fuq proporzjon oġhla b'Cmax u Tmax iktar qosra. Fl-opinjoni tas-CHMP, din id-differenza żgħira mhijiex mistennija li tkun klinikament sinifikanti u ma jidherx li huwa meħtieġ studju farmakodinamiku.

RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI POŻITTIVA

Is-CHMP kien tal-opinjoni li abbażi tad-dejta kollha ppreżentata, inkluża d-dejta mill-istudju ta' depożizzjoni pulmonari (Studju 2007-76-DOS-6), tista' tintwera distribuzzjoni ta' daqs tal-partiċella simili bejn il-prodott tat-test u dak tar-referenza. Id-dejta ta' bijoekwivalenza farmakokinetika kkonfermat ukoll li Salbumalin u l-prodott ta' referenza għandhom l-istess profil ta' sigurtà sistemika minhabba li ntweriet il-bioekwivalenza f'livelli sistemici (AUC u Cmax), meta użati bi jew mingħajr spejser. Bħala konklużjoni il-Periklu Gravi Potenzjali lis-Saħħa Pubblika ma kienx iktar identifikat u s-CHMP ikkonkluda li l-prodotti huma bijoekwivalenti u li l-proporzjon benefiċċju-riskju huwa wiehed pożittiv.

Billi

- is-CHMP ikkunsidra li ntweriet distribuzzjoni ta' daqs tal-partiċella simili bejn il-prodott tat-test u dak ta' referenza,

- is-CHMP ikkunsidra li Salbumalin u l-prodott ta' referenza għandhom l-istess profil ta' sigurtà sistemika minhabba li ntweriet il-bioekwivalenza f'livelli sistemici (AUC u Cmax),

- is-CHMP ikkonkluda li l-prodotti huma bijoekwivalenti u li l-proporzjon benefiċċju-riskju huwa wiehed pożittiv,

is-CHMP irrakkomanda l-għoti ta' Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif għalihom validi huma l-verżjonijiet finali miksubin waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinament kif stabbiliti fl-Anness III għal SanoHex u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT,
TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettar u l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett validi huma l-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp tal-Koordinazzjoni.