

ANEXO I

**LISTA DE LOS NOMBRES, FORMULARIO FARMACÉUTICO, POTENCIA DE LOS
PRODUCTOS MEDICINALES, RUTA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES EN LOS
ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido</u> <u>(Concentración)</u>
Bélgica		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Dinamarca		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Estonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Finlandia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Alemania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Grecia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Hungría		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Italia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	

		Alemania	pressurizzata per				
Letonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Lituania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Países Bajos		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Noruega		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Polonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	SalbuLEK	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Eslovenia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	

España		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Suecia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Sabumalin	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	
Reino Unido		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemania	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dosis	Suspensión para inhalación en envase a presión	Vía inhalatoria	

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE SABUMALIN Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Sabumalin es un inhalador dosificador en aerosol que contiene una formulación en suspensión de sulfato de salbutamol 100 µg/pulverización, con HFA 134a como propelente. Las solicitudes de comercialización se presentaron en formato híbrido de conformidad con el apartado 3 del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, y el producto de referencia en la UE es Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dosis, Druckgasinhalation, suspensión (GlaxoSmithKline). El producto de referencia en SE es Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dosis (GlaxoSmithKline AB). La indicación solicitada es «Tratamiento sintomático de la broncoconstricción debida a asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema. Prevención del asma inducida por el esfuerzo y por alérgenos». El solicitante presentó documentación farmacéutica y sobre eficacia y seguridad clínicas, pero algunos Estados miembros consideraron que no el producto no podía aprobarse basándose únicamente en los datos de ensayos *in vitro* presentados. Se plantearon objeciones importantes y, al no poderse resolver las cuestiones principales relacionadas con la calidad (equivalencia *in vitro* con el producto de referencia) y con la insuficiencia de los estudios clínicos, algunos de los Estados miembros afectados contrarios a la aprobación remitieron el procedimiento al CHMP.

Evaluación crítica

El CHMP aprobó una lista de preguntas que resumían algunas cuestiones no resueltas que el solicitante debía responder y justificar. Una vez evaluada la respuesta del solicitante a la lista de preguntas del CHMP, el Comité consideró que las respuestas presentadas no respaldaban la equivalencia entre el producto del solicitante y el de referencia. Los datos facilitados sobre la distribución del tamaño de las partículas no permitían predecir el patrón de depósito en los pulmones que afecta a la eficacia y la seguridad clínicas, y la distribución del tamaño de las partículas aerodinámicas difería significativamente entre los dos productos. El CHMP llegó a la conclusión de que no se había demostrado una similitud suficiente entre el producto del solicitante y el de referencia que permitiera demostrar la equivalencia terapéutica con respecto a la eficacia y la seguridad, por lo que aprobó una lista de siete cuestiones pendientes a las que debía responder el solicitante.

Cuestión 1. El solicitante deberá facilitar el protocolo de las comparaciones in vitro de las distribuciones del tamaño de las partículas en condiciones de sequedad, de humedad y con cámara de inhalación, en la cual se habrá especificado de antemano toda la información relevante, p. ej., objetivo, tamaño de muestra necesario para demostrar la equivalencia en la agrupación de las fases predefinida dentro de un intervalo de aceptación preespecificado, los lotes preespecificados de antemano y los métodos estadísticos preespecificados. También se facilitará el informe final de las tres comparaciones, indicando las fechas de los estudios, los datos brutos y los resultados de los estudios con su correspondiente certificado de garantía de calidad.

El solicitante declaró que no se preparó ningún protocolo antes de la comparación *in vitro*, sino que se utilizaron documentos internos con criterios especificados de antemano y que los lotes del producto en investigación se sometieron a análisis de estabilidad y de liberación de conformidad con protocolos del departamento de control de calidad. El solicitante proporcionó protocolos específicos de aspectos concretos para los productos en evaluación y genérico, que constataban que el método de demostración de la equivalencia *in vitro* siguió un concepto planificado y sólido. El solicitante facilitó también un protocolo final consolidado que integraba todos los protocolos individuales combinados de forma retrospectiva, así como un informe combinado retrospectivamente de todos los informes de los estudios correspondientes, incluidos los datos brutos y los resultados de los estudios.

El CHMP estudió la respuesta del solicitante, pero consideró que los datos no se habían analizado de conformidad con los requisitos metodológicos para comparaciones clínicas. El nuevo protocolo formal del

análisis retrospectivo realizado y el nuevo informe final de los datos *in vitro* indicaron que el intervalo de confianza (IC) del 90% seguía fuera del intervalo de aceptación del 15% o 20% para las fases 0, 1 y 2 y que cumplía del IC del 20%, pero quedaba fuera del IC del 15% CI para la fase 3. El CHMP no aceptó que esta cantidad de fármaco fuera demasiado pequeña para ser relevante y, en consecuencia, no pudo apoyar la afirmación del solicitante de que la fase 1 sólo está relacionada con la seguridad. Es probable que el método de agrupación empleado y la adición de la cámara de inhalación enmascaren las diferencias de calidad entre los dos productos. Por consiguiente, el CHMP consideró que se necesitaban datos *in vivo* para confirmar la equivalencia terapéutica.

Cuestión 2. La justificación de la agrupación elegida de las fases por el solicitante no es aceptable. El solicitante deberá justificar:

- a. Por qué la comparación de todas las fases individuales no tiene más capacidad de discriminación para detectar diferencias entre las formulaciones que puedan tener relevancia clínica.*
- b. Por qué las partículas de 6 µm o de hasta 8 µm, que se depositan en la fase 1, sólo se tienen en cuenta con respecto a la seguridad.*
- c. El solicitante deberá explicar por qué se agrupan los tamaños de partículas que se depositan en las grandes vías respiratorias de conducción intratorácicas, en lugar de investigarlas con la máxima exactitud y precisión en el mayor número posible de categorías (fases).*

El solicitante facilitó datos de estudios *in vitro* para demostrar la equivalencia *in vitro* entre el producto en investigación y el de referencia y presentó justificaciones de la agrupación de los datos, incluido un segundo agrupamiento utilizando las siguientes fases agrupadas: la garganta por separado (depósito bucofaringeo y, por tanto, dosis deglutida); grupo 1: fases 0, 1 y 2 (partículas grandes y no respirables depositadas en las vías respiratorias superiores, que pueden despreciarse por ser clínicamente insignificantes); grupo 2: fases 3, 4 y 5 (dosis de partículas finas (DPF), entre 1,1 y 4,5 µm, depositadas en los bronquios y que predicen la eficacia broncodilatadora *in vivo* y la C_{max} (biodisponibilidad pulmonar precoz)), y grupo 3: fases 6, 7 y filtro (reflejo de las partículas extrafinas que se depositan en los alvéolos). Las partículas >4,5 µm se degluten y contribuyen en una cantidad despreciable a la biodisponibilidad sistémica precoz (medida por la C_{max}) y al pico de acontecimientos adversos del salbutamol inhalado. El solicitante afirmó que los datos *in vitro* presentados pueden predecir la bioequivalencia farmacocinética en cuanto a la C_{max}, a la respuesta máxima de las vías respiratorias y a la respuesta mediada por los adrenorreceptores beta 2 sistémicos, que dependen principalmente de la biodisponibilidad pulmonar.

a) El solicitante citó el borrador de directrices de la EMEA sobre productos inhalados por vía oral (PIO), que ofrece la posibilidad de agrupar diferentes fases del impactador en cascada de Andersen (*Andersen Cascade Impactor*). Se considera que el tamaño de las partículas es una de las características más importantes que afectan al depósito en las vías respiratorias y que puede determinarse empleando las mediciones del impactador en cascada, aunque la comparación *in vitro* deberá realizarse en función de la fase del impactador o con agrupaciones de fases justificadas que sean relevantes para la eficacia y la seguridad. El motivo para agrupar las fases reside en poder establecer diferencias en cuanto al depósito pulmonar, y la medición del tamaño de las partículas con un instrumento como un impactador es una forma de obtener información sobre el tamaño de las partículas del medicamento nebulizado y la distribución del tamaño de las partículas. La cantidad de salbutamol que se deposita en el pulmón o en determinadas zonas del pulmón tiene relevancia clínica y, por consiguiente, las fases individuales del impactador representan un determinado tamaño o intervalo de tamaños de partícula que están relacionados con el lugar en que se depositan. Sin embargo, en el caso de determinadas sustancias, la eficacia y la seguridad clínicas no están relacionadas con una fase concreta, sino con un intervalo de fases, por lo que comparando las fases individuales no es posible detectar diferencias entre formulaciones que puedan tener relevancia clínica.

b) El solicitante consideró, en efecto, que es la cantidad de partículas respirables <4,7 µm la que en última instancia determina la eficacia broncodilatadora, sobre todo en las fases 3/4/5 (es decir, tamaño de las partículas de 1,1 a 4,7 µm) que corresponden al depósito bronquial donde se localizan los adrenorreceptores beta 2 del músculo liso de las vías respiratorias. La cantidad de salbutamol que impacta en las fases 0/1/2 correspondientes a la garganta no son respirables (es decir, miden >4,7 µm) y se corresponderán con

partículas de mayor tamaño depositadas en la bucofaringe (fase de garganta) y en las vías respiratorias superiores (fases 0/1/2). En estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se ha demostrado que la fracción deglutida de los depósitos bucofaríngeos contribuye una cantidad despreciable para la biodisponibilidad sistémica precoz y el pico de efectos adversos del salbutamol inhalado, y que la absorción directa en la bucofaringe es prácticamente nula.

c) La justificación de la agrupación de las fases se basa en la seguridad y la eficacia, teniendo en cuenta las particularidades del salbutamol y su lugar de acción. Según el solicitante, la comparación de los resultados obtenidos con las diferentes técnicas (fases individuales 3, 4 y 5 en comparación con la agrupación de dichas fases) demuestra que, excepto en la fase 3 (por debajo del límite del -15%), los resultados obtenidos con ambas técnicas son equivalentes. La diferencia en la fase 3 equivale a una diferencia media de sólo el 3,27% (es decir, 38,17 µg) de la dosis de partículas finas de las fases 3/4/5 agrupadas. No es de esperar que esta diferencia tenga relevancia clínica, por lo que se considera que los dos productos muestran una respuesta broncodilatadora equivalente. El solicitante concluyó que los datos *in vitro* y la relevancia clínica prácticamente nula de las diferencias detectadas estaban respaldados por el estudio *in vivo* presentado.

El CHMP tuvo en cuenta la opinión del solicitante, pero consideró que simplifica en exceso el efecto de todas las partículas generadas sobre los aparatos respiratorio y digestivo, y que es difícil definir la función de las fases individuales en cuanto a seguridad y a eficacia; deben tomarse en consideración efectos como las diferencias en los patrones de respiración, la velocidad de entrada del aerosol en las vías respiratorias y la forma de la pluma. El CHMP tampoco estuvo de acuerdo en que las partículas de más de 6 µm no sean relevantes para la demostración de eficacia, puesto que incluso las partículas de ese tamaño pueden penetrar en las vías respiratorias periféricas. Los datos *in vitro* obtenidos sin cámara de inhalación indican inferioridad en las fases 0, 1, 2 y 3 y similitud en las fases 4, 5, 6, 7 y de filtro, lo que permite suponer que la C_{max} es similar y el AUC superior o similar si la pequeña cantidad de las fases 0/1/2 resulta despreciable. En el estudio sobre bioequivalencia *in vivo* se demuestra una superioridad equivalente, pero estadísticamente significativa, del producto en investigación en cuanto a la C_{max} y un T_{max} más breve, lo que indica que el depósito periférico del producto en investigación es ligeramente mayor. Por consiguiente, puede que las diferencias en el tamaño o la forma de la nube o en el entorno húmedo que existe en el árbol respiratorio sean relevantes. Las pruebas *in vitro* realizadas en entorno húmedo demuestran que no hay equivalencia, debido a la superioridad de las fases que presentan las partículas más finas, tanto por separado como agrupadas.

Cuestión 3. La justificación del solicitante de ampliar el intervalo de aceptación basándose en el borrador de las directrices no es aceptable. El solicitante deberá aportar datos basados en estudios clínicos sensibles (preferiblemente estudios en los que se investigue la potencia relativa) que demuestren que una diferencia del 20% carece de relevancia clínica.

El solicitante señaló que en los estudios farmacocinéticos la equivalencia se demuestra habitualmente aplicando un límite del $\pm 20\%$ al IC del 90%, y aplicó en consecuencia estos límites a la comparación de las DPF, a pesar de la reciente directiva de la EMEA que recomienda utilizar límites del $\pm 15\%$ para la equivalencia *in vitro* y del $\pm 20\%$ para la equivalencia farmacocinética *in vivo*. El solicitante consideró que la ampliación de los límites al $\pm 20\%$ es justificable y demostró que los resultados obtenidos estaban dentro del intervalo del $\pm 15\%$, excepto en la fase 3. También se demostró la equivalencia para las fases que corresponden a las partículas extrafinas ($< 1,1$ µm), con la excepción del depósito en la fase de filtro (fuera de +15%, pero dentro de +20%). En términos absolutos, los valores que se salen del límite del $\pm 20\%$ representan una diferencia media despreciable que es irrelevante clínicamente en el contexto de cualquier posible aumento global de la exposición sistémica. Basándose en el borrador de las directrices sobre PIO, el solicitante puso en marcha dos estudios farmacocinéticos en los que se administró una sola dosis de 800 µg de salbutamol a voluntarios sanos: estudios 2007-59-DOS-5 (estudio sobre seguridad sistémica) y 2007-76-DOS-6 (estudio sobre depósito pulmonar). Como se observa en el análisis intermedio, la variabilidad intraindividual en el estudio sobre depósito pulmonar duplica aproximadamente la observada en el estudio sobre seguridad sistémica, lo que demuestra que la variabilidad aumenta cuando sólo se evalúa el depósito pulmonar. El solicitante consideró que los resultados del estudio 2007-59-DOS-5 demuestran la bioequivalencia en cuanto a la velocidad y la magnitud de la absorción sistémica total del salbutamol

inhalado. Sobre la base del informe de experto del estudio 2007-76-DOS-6 presentado, el solicitante concluyó que «los datos *in vitro* presentados sobre la dosis de partículas finas y los datos *in vivo* sobre biodisponibilidad pulmonar, como la C_{max} , apuntan claramente a la presencia de equivalencia terapéutica dentro los límites del 20%, tanto para los efectos en la vías respiratorias como para los efectos máximos mediados por adrenorreceptores beta 2 sistémicos. Además, los datos *in vitro* referentes al depósito de partículas más grandes, sumados a la biodisponibilidad sistémica total (pulmón+intestino) medida por el AUC, son indicativos de la equivalencia sistémica global. Según estos datos, se considera que ambas formulaciones muestran un cociente terapéutico equivalente y que son clínicamente intercambiables».

El CHMP señaló que en el borrador de las directrices se proponía una aproximación más conservadora al intervalo de aceptación aplicado, debido principalmente a la falta de experiencia en este campo y al hecho de que la agrupación puede enmascarar las diferencias entre los productos evaluados, como ocurre con el producto estudiado. El CHMP opinaba que en el estudio sobre bioequivalencia (2207-59-DOS-5) se demostró la equivalencia de los perfiles de seguridad cuando los productos se utilizan sin cámara de inhalación y que los valores de C_{max} y T_{max} fueron similares.

Cuestión 4. No se han facilitado los datos brutos de la comparación realizada empleando cámara de inhalación y no se han facilitado ni comentado los datos brutos ni los resultados obtenidos en condiciones de humedad.

El solicitante aportó datos brutos obtenidos en condiciones de humedad que demostraban claramente que las características aerodinámicas de las partículas del sulfato de salbutamol no cambian en condiciones de humedad. Además, dado que se han presentado dos estudios clínicos para demostrar la equivalencia *in vivo* y para confirmar los datos *in vitro*, los resultados *in vitro* obtenidos en condiciones de humedad tienen menos importancia. El solicitante decidió también generar datos adicionales sobre las cámaras de inhalación para obtener información más fiable sobre la distribución del tamaño de las partículas cuando los inhaladores comparados se utilizan con su cámara de inhalación respectiva. Los datos muestran claramente que la cámara de inhalación induce una reducción significativa de las partículas grandes en la garganta y un aumento de la dosis de partículas finas (partículas $<5 \mu m$), con intervalos de confianza de las fases individuales del impactador dentro del límite del $\pm 20\%$, excepto en la fase 0. El solicitante consideró que los datos globales demuestran que el uso de la cámara de inhalación proporciona el mismo grado elevado de equivalencia *in vitro* que el uso del inhalador sin este accesorio. El CHMP tuvo en cuenta la inclusión de los datos brutos solicitados, pero consideró que los resultados no demostraban la similitud entre todas las fases, por lo que resultaba difícil deducir la equivalencia terapéutica. El CHMP pidió al solicitante que facilitase datos de un estudio farmacocinético (FC) en el que se utilizase simultáneamente una cámara de inhalación.

Cuestión 5. El solicitante deberá justificar por qué se considera que el producto es equivalente cuando la comparación del tamaño de las partículas con cámara de inhalación no puede demostrar la equivalencia entre el grupo formado por las fases de garganta, 0 y 1 (con el intervalo de aceptación del 20% como decidió el solicitante) y el grupo formado por las fases 2 y 3 (con el intervalo de aceptación del 15% según los deseos del solicitante), debido principalmente a que el tamaño de la muestra usada en esta comparación no se ha calculado correctamente.

Tras recibir la petición adicional de realizar estudios clínicos con cámara de inhalación, el solicitante decidió ampliar el estudio de equivalencia *in vitro* ya presentando en el que se utilizaba cámara de inhalación, para lo que incluyó 7 lotes genéricos y 10 de referencia (anteriormente se utilizaron 2 y 3). Los límites de equivalencia se fijaron en el 80% al 125%. En las fases en las que el depósito de partículas es escaso y la desviación estándar relativamente alta, es especialmente importante alcanzar un intervalo de confianza que esté dentro de los límites definidos. Las comparaciones entre las fases por separado puso de manifiesto que la mayoría de los valores están dentro del intervalo del $\pm 15\%$ (excepto las fases 0, 1 y de filtro) y que, después de la agrupación, todos los valores se encontraban dentro del intervalo del $\pm 15\%$. El cociente de las dosis de partículas finas fue de 1,01 y el intervalo de confianza correspondiente, de 0,97 - 1,04, por lo que los datos demuestran claramente que el efecto previsto de la cámara de inhalación es idéntico con el producto en investigación y el de referencia. El solicitante incluyó también los resultados de un estudio farmacocinético comparativo en el que se evaluó la seguridad sistémica y en el que se demuestra la equivalencia, y consideró

que la equivalencia de los valores de la $C_{\max}$ identificados en el estudio de seguridad sistémica respaldan la predicción de equivalencia de la biodisponibilidad pulmonar y del depósito pulmonar. El CHMP examinó los datos adicionales, pero mantuvo la opinión de que el método de agrupación enmascaraba las diferencias entre los productos en investigación y que, además, la cámara de inhalación reducía la cantidad de partículas grandes y aumentaba la de partículas finas. Aunque se aceptó la alegación del solicitante de que el estudio sobre bioequivalencia FC demostraba la equivalencia cuando no se emplea cámara de inhalación, el CHMP no apoyó la suposición de que los datos obtenidos con la mencionada cámara proporcionarían las mismas pruebas de equivalencia y, en consecuencia, consideró que era imprescindible realizar un estudio FC empleando cámara de inhalación.

Cuestión 6. No se ha respondido totalmente a la primera parte de la pregunta 5 de la lista de preguntas, «El solicitante deberá explicar la estabilidad del producto durante la conservación, a la luz de los estudios en los que se demuestra que la estabilidad del producto es máxima cuando éste se invierte o se tumba», puesto que sólo se ofrecen datos sobre la conservación del producto de pie o tumbado, pero no en posición invertida. El solicitante deberá referirse a este extremo.

En cuanto a la estabilidad del producto durante la conservación, el solicitante complementó el estudio de recebado presentado anteriormente con datos comparativos sobre la conservación en posición invertida, y observó que todas las pulverizaciones investigadas del producto genérico cumplían la dosis administrada especificada en un período de conservación de hasta 7 días. El molesto retroceso de la formulación en suspensión al interior del envase se evita conservando los envases invertidos o tumbados, pero puede ocurrir si el inhalador se almacena boca arriba. El conjunto de resultados facilitados indica claramente que el producto genérico no es inferior al de referencia y el solicitante consideró que ambos productos son plenamente intercambiables. Durante el desarrollo del producto, el solicitante optimizó el aplicador, modificando su forma para permitir su conservación en las dos posiciones señaladas. La funcionalidad del aplicador no resulta afectada y, por consiguiente, la nube de aerosol y la distribución del tamaño de las partículas aerodinámicas siguen siendo las mismas. El CHMP reconoció la mejora del diseño del producto y aceptó la respuesta del solicitante, por lo que la cuestión se consideró resuelta.

Cuestión 7. Para completar el estudio de comparación entre los productos de referencia y en investigación, deberá llevarse a cabo un estudio comparativo de recebado tras la conservación del producto tumbado (0 °C) (fase inicial de la vida del envase y envase empezado) para confirmar la equivalencia del comportamiento.

Como se señaló anteriormente, el solicitante aportó estudios de recebado iniciales sobre el producto en investigación que se complementaron con un estudio de recebado con el producto de referencia y el CHMP consideró que, aunque los datos demuestran el efecto de la posición del inhalador dosificador sobre la dosis depositada, este efecto se observa tanto con el producto evaluado como con el de referencia. Por consiguiente, el CHMP concluyó que los productos deberían considerarse intercambiables.

Conclusión de la evaluación de la respuesta del solicitante a la lista de cuestiones pendientes

En conclusión, el CHMP consideró que las respuestas del solicitante a la lista de cuestiones pendientes permitieron al comité determinar que los productos en investigación y de referencia son similares cuando se utilizan sin cámara de inhalación en lo que respecta a los aspectos de la seguridad. No obstante, no ha quedado totalmente demostrada la equivalencia entre los productos evaluados y de referencia, aunque esta cuestión puede resolverse presentando un análisis de los datos del estudio en curso 2007-76-DOS-6; el CHMP señaló dos cuestiones pendientes que el solicitante deberá abordar durante las alegaciones verbales:

1. El solicitante debe demostrar la equivalencia *in vivo* cuando los productos se utilizan con y sin sus cámaras de inhalación.
2. Se presentará una comparación del depósito pulmonar obtenido con el producto de referencia y con el producto en investigación (estudio 2007-76-DOS-6)

El solicitante respondió a las cuestiones pendientes durante las alegaciones verbales en el curso de la reunión del CHMP de noviembre. El solicitante pudo presentar e interpretar los datos del estudio sobre el depósito

pulmonar (estudio 2007-76-DOS-6); estos nuevos datos *in vitro* (sin cámara de inhalación en un entorno normal y otro húmedo y con cámara de inhalación en entorno normal) indicaron que la distribución de los tamaños de las partículas fue similar con los productos en investigación y de referencia). En el estudio sobre bioequivalencia farmacocinética se confirmó también que los dos productos tienen un perfil de seguridad sistémica idéntico, pues se ha demostrado la bioequivalencia a nivel sistémico (AUC y C_{max}). Asimismo, en el estudio se demostró de forma indirecta que el depósito pulmonar fue el mismo, y se observó una tendencia a un depósito más profundo debido a una C_{max} superior y a un T_{max} más breve. En opinión del CHMP, no se espera que esta pequeña diferencia sea clínicamente significativa y no parece necesario relanzar un estudio farmacodinámico.

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Tras examinar la totalidad de los datos presentados, incluidos los procedentes del estudio sobre depósito pulmonar (estudio 2007-76-DOS-6), el CHMP dictaminó que podía demostrarse una distribución del tamaño de las partículas similar en los productos en investigación y de referencia. Los datos sobre bioequivalencia farmacocinética confirmaron también que Sabumalin y el producto de referencia tienen un perfil de seguridad sistémica idéntico, pues se ha demostrado la bioequivalencia a nivel sistémico (AUC y $C_{\max}$), cuando se utilizan con o sin cámara de inhalación. Por consiguiente, el riesgo potencial grave para la salud pública ha desaparecido y el CHMP concluyó que los productos son bioequivalentes y que la relación entre beneficio y riesgo es favorable.

Considerando

- que el CHMP consideró que se ha demostrado una distribución similar del tamaño de las partículas en los productos evaluado y de referencia;
- que el CHMP consideró que Salbumalin y el producto de referencia tienen el mismo perfil de seguridad sistémica, como se demuestra por la bioequivalencia a nivel sistémico (AUC y $C_{\max}$);
- el CHMP concluyó que los productos son bioequivalente y que la relación entre beneficio y riesgo es favorable;

el CPMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones finales propuestas durante el procedimiento del grupo de Coordinación que se incluyen en el Anexo III de la documentación de Sabumalin y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El Resumen válido de Características del Producto, etiquetado, embalaje y el folleto son las versiones finales realizadas durante la Coordinación del procedimiento de grupo.