

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu (kontsentratsioon)</u>
Belgia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Taani		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Eesti		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annuses	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Soome		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Saksamaa		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Kreeka		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol/Sandoz	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Ungari		HEXAL AG, Industriestr. 25,	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	

		83607 Holzkirchen Saksamaa	inhalációs szuszpenzió				
Itaalia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Läti		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Leedu		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Holland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Norra		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Poola		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	SalbuLEK	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Sloveenia		HEXAL AG, Industriestr. 25,	Salbutamol Lek 100 mikrogramov	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	

		83607 Holzkirchen Saksamaa	inhalacijska suspensija pod tlakom				
Hispaania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Rootsi		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Sabumalin	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	
Ühendkuningriik		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksamaa	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/annuses	Inhaleeritav aerosool, suspensioon	Inhalatsioon	

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

SABUMALINI JA SELLEGA SEOTUD NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Sabumalini näol on tegemist annustatud aerosoolinhalaatoriga. Selles on suspensioon, mis sisaldab salbutamoolsulfaati annuses 100 µg pihustuse kohta ja propellendiks on HFA 134a. Müügiloo taotlused esitati segatüüpi taotlusena direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 alusel. Euroopa Liidus on võrdlusravimiks Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg annuses, Druckgasinhalation, suspensioon (GlaxoSmithKline). Rootsis on võrdlusravimiks Ventoline Evohaler, 0,1 mg annuses (GlaxoSmithKline AB). Taotletav näidustus oli järgmine: “Bronhiaalastmast, kroonilisest bronhiidist, kroonilisest obstruktiivsest kopsuhaigusest (KOK) ja emfüseemist tingitud bronhokonstriksiooni sümptomaatiline ravi. Füüsilisest pingutusest ja allergeenidest tingitud astma ennetamine.” Taotleja esitas farmatseutilise ning kliinilise tõhususe ja ohutusalase dokumentatsiooni, kuid mitmed liikmesriigid ei pidanud ravimit ainult esitatud *in vitro* andmete põhjal müügiloo väljastamiseks sobivaks. Esitati olulisi vastuväiteid. Kuna peamisi kvaliteedi (*in vitro* ekvivalentsus võrdlusravimiga) ja ebapiisavate kliiniliste uuringutega seotud probleeme ei suudetud lahendada, teatasid sellest menetlusest inimravimite komiteele mitmed asjaomased liikmesriigid.

Kriitiline hindamine

Inimravimite komitee koostas küsimuste nimekirja, kus võeti kokku mitmed lahendamata probleemid, millega taotleja peaks tegelema ja mida põhjendama. Pärast taotleja poolt komitee küsimuste nimekirjale antud vastuste hindamist leidis komitee, et esitatud vastused ei toetanud taotleja ravimi võrreldavust võrdlusravimiga. Esitatud osakeste suurusjaotuse andmed ei lubanud ennustada ravimi ladestumist kopsudesse, mis mõjutab kliinilist tõhusust ja ohutust ning aerodünaamiline osakeste suurusjaotus erines kahe ravimi puhul märkimisväärselt. Komitee järeldas, et ravim, mille kohta taotlus esitati, ei ole piisavalt sarnane võrdlusravimiga, et tõhususe ja ohutuse seisukohalt terapeutilist ekvivalentsust kinnitada ning koostas seetõttu nimekirja seitsmest probleemist, millega taotleja peab tegelema.

1. küsimus - Taotleja peab esitama in vitro osakeste suurusjaotuse võrdluse protokolliga kuivades tingimustes, niisketes tingimustes ja vahemahuti kasutamisel olukorras, kus varem on kindlaks määratud kogu oluline teave, nt eesmärk, valimi suurus, mida on vaja, et näidata ekvivalentsust varem määratletud etappide kogumikes varem kindlaksmääratud aktsepteeritavas vahemikus, varem kindlaksmääratud partiides ja varem kindlaksmääratud statistiliste meetodite abil. Samamoodi tuleb esitada kolme võrdluse lõplik aruanne, kus on ära toodud uuringute kuupäevad, algandmed ja uuringu tulemused koos vastava QA sertifikaadiga.

Taotleja väitis, et enne *in vitro* võrdlust ei koostatud protokolliga, kuid kasutati asutusesiseseid dokumente, kus olid varem kindlaksmääratud kriteeriumid ning testitud ravimipartiidel tehti vabastamis- ja stabiilsustestid kvaliteedikontrolli osakonna protokollide kohaselt. Taotleja esitas testimise ja geneeriliste ravimite spetsiifilised protokollid ühtse dokumendina. *In vitro* ekvivalentsuse näitamiseks valitud lähenemisel järgiti planeeritud ja kindlat süsteemi. Lisaks esitas taotleja lõpliku ühendprotokolliga, mis koosnes kõigist retrospektiivselt kombineeritud üksikprotokollidest, samuti retrospektiivselt kombineeritud aruande kõigi vastavate uuringuaruannete kohta, sh algandmed ja uuringutulemused.

Komitee hindas taotleja vastust, kuid leidis, et andmeid ei olnud analüüsitud kliinilise võrdluse metodoloogiliste nõudmiste kohaselt. Tehtud retrospektiivse analüüsi uus formaalne protokoll ja uus lõplike *in vitro* andmete aruanne viitasid sellele, et 90% usaldusintervall jäi väljapoole lubatud vahemikku (15% või 20%) etapis 0, etapis 1 ja etapis 2 ning 20% piiresse etapis 3 (kuid väljapoole 15% piire, st usaldusintervall 90%). Komitee ei nõustunud väitega, et see ravimikogus on olulisteks muutusteks liiga väike ega saanud seega edaspidi toetada taotleja väidet, et ohutusega on seotud ainult

etapp 1. Kasutatud koondamismeetod ja vahemahuti lisamine maskeerivad tõenäoliselt erinevusi kahe ravimi kvaliteedis. Seetõttu otsustas komitee, et terapeutilise ekvivalentsuse kinnitamiseks on vajalikud *in vivo* katsete andmed.

Küsimus 2 - Taotleja põhjendus valitud etappide koondamiseks ei ole aktsepteeritav. Taotleja peab põhjendama järgmist.

- a. Miks ei peeta kõigi individuaalsete etappide võrdlust ravimitevaheliste kliinilistelt olulistest erinevustest tuvastamisel kõige eristavamaks?*
- b. Miks arvestatakse etapis 1 ladestuvate osakestega, mille läbimõõt on 6–8 µm, ainult ohutuse seisukohalt?*
- c. Taotleja peab tundma huvi selle vastu, miks suurtesse intratorakaalsetesse hingamisteedesse ladestuvate osakeste vahemikud on koondatud, mitte uurima neid suurima täpsuse ja hoolega kõige suuremas võimalikus kategooriate (etappide) hulgas.*

Taotleja esitas *in vitro* andmed, et näidata *in vitro* ekvivalentsust testitava ravimi ja võrdlusravimi vahel ning esitas põhjendused andmete koondamisele, sh teine koondamine, kus kasutati järgmisi rühmitatud etappe: eraldi kõri etapp (orofarüingeaalne ladestumine ja sellest tulenev allaneelatud annus); 1. koondamine: etapid 0, 1 ja 2 (suured osakesed, mida ei saa sisse hingata ja mis jäävad ülemistesse hingamisteedesse); 2. koondamine: etapid 3, 4 ja 5 (peente osakeste annus, ingl *fine particle dose*, FPD) vahemikus 1,1 ja 4,5 µm, mis ladestub bronhidesse ja mille kohaselt saab ennustada *in vivo* bronhodilatoorset tõhusust; ning C_{max} -i (varajane biosaadavus kopsus)) ja 3. koondamine: etapid 6, 7 ja filtri etapp (peegeldab eriti peeneid osakesi, mis ladestuvad alveoolides). Osakesed, mille läbimõõt > 4,5 µm, neelatakse alla. Need ei mõjuta varajast süsteemset biosaadavust (C_{max} -i) ega inhaleeritud salbutamooli maksimaalseid kõrvaltoimeid olulisel määral. Taotleja väitis, et esitatud *in vitro* katsete andmete põhjal saab ennustada C_{max} -i farmakokineetilist bioekvivalentsust ja maksimaalset beeta-2-adrenoretseptorite poolt vahendatud reaktsiooni nii hingamisteedes kui ka süsteemselt, mis sõltub peamiselt biosaadavusest kopsus.

a) Taotleja tsiteeris Euroopa Ravimiameti juhist suukaudselt inhaleeritavate ravimite kohta, kus pakutakse võimalust erinevate Anderseni kaskaadi analüsaatori etappide koondamiseks. Osakeste suurust peetakse üheks kõige olulisemaks parameetrigi, mis mõjutab ladestumist hingamisteedes. Seda saab kindlaks määrata, kui kasutada kaskaadi analüsaatoril teostatud mõõtmisi, kuigi *in vitro* võrdlus tuleb läbi viia analüsaatori etappide kohta või tõhususe ja ohutuse seisukohalt olulistest etappide rühma kohta. Etappide koondamise põhjuseks on eristamine kopsu ladestumise seisukohalt ja osakeste suuruse mõõtmisel instrumendiga, nagu analüsaator, on võimalik saada teavet osakeste suuruse kohta ravimi aerosoolis ja osakeste suurusjaotuse kohta. Kopsu või teatud kopsupiirkonda ladestuv salbutamooli hulk on kliiniliselt oluline ja seetõttu esindavad analüsaatori üksikud etapid teatud osakeste suurust või suuruse vahemikku, mis korreleerub ladestumise kohaga. Samas ei ole mõnede ainete puhul kliiniline tõhusus ja ohutus esitatud spetsiifilise etapina, vaid etappide vahemikuna. Seetõttu ei saa erinevate etappide võrdlusele leida ravimitevahelisi erinevusi, mis võivad olla kliiniliselt olulised.

b) Taotleja arvestas, et bronhodilataatori tõhususe määrab lõppkokkuvõttes ära sissehingatavate < 4,7 µm osakeste hulk, seda eelkõige etappides 3/4/5 (s.o osakesed suurusega 1,1...4,7 µm), mis vastab ladestumisele bronhidesse, kus paiknevad hingamisteede silelihaste beeta-2-adrenoretseptorid. Salbutamooli kogust, mis leitakse etappides kõri/0/1/2, ei ole võimalik sisse hingata (s.o > 4,7 µm) ning see vastab suurematele osakestele, mis ladestuvad orofarüingeaalsesse piirkonda (kõri etapp) ja ülemistesse hingamisteedesse (etapid 0/1/2). Farmakokineetika ja farmakodünaamika uuringud on näidanud, et orofarüingeaalsesse piirkonda ladestunud allaneelatud osa ei mõjuta varajast süsteemset biosaadavust ja inhaleeritud salbutamooli maksimaalseid kõrvaltoimeid olulisel määral ning orofarüingealsest piirkonnast ei imendu ravim olulisel määral.

c) Etappide koondamine on põhjendatud, lähtudes ohutusest ja tõhususest ning arvestades salbutamooli iseärasusi ja selle toimekohta. Taotleja väidete kohaselt näitab erinevate lähenemistega

(individuaalsed etapid 3, 4 ja 5 vs. koondatud etapid 3/4/5) saadud tulemuste võrdlemine, et mõlemad lähenemised viivad võrreldavate tulemusteni (välja arvatud etapis 3 (alla –15% piiri)). Kolme etapi koguste keskmine erinevus koondatud peente osakeste annusest etappides 3/4/5 on ainult 3,27% (s.o 38,17 µg). Sellel erinevusel ei ole kliiniliselt olulist toimet ja kaks ravimit annavad seetõttu ekvivalentse bronhodilatatoorse vastuse. Taotleja järeldas, et *in vivo* uuring toetab *in vitro* katsetest saadud andmeid ja täheldatud erinevuste ebaolulisust kliinilisest seisukohast.

Komitee hindas taotleja seisukohta, kuid leidis, et kõigi tekitatud osakeste toimet hingamisteedes ja seedekulglas on liialt lihtsustatud ning ohutuse ja tõhususe seisukohalt on eri etappide osa keeruline määratleda. Arvestada tuleb selliste teguritega nagu erinevused hingamise rütmis ja aerosooli kiiruses, kui see hingamisteedesse jõuab, ning aerosooli joa kujuga. Lisaks ei nõustunud komitee sellega, et osakesed, mille suurus on üle 6 µm, ei ole tõhususe näitamise seisukohalt olulised, sest isegi nii suured osakesed võivad tungida perifeersetesse hingamisteedesse. Vahemahutita läbi viidud *in vitro* katsete andmed viitavad halvemusele etappides 0, 1, 2 ja 3 ja sarnasusele etappides 4, 5, 6, 7, ning ka filtri etapis, mis omakorda viitab sarnasele C_{max} -ile ja suuremale AUC-le või sarnasele AUC-le, kui väikest kogust etappides 0/1/2 ei loeta oluliseks. *In vivo* bioekvivalentsuse uuring näitab testitava ravimi C_{max} -i ekvivalentset, kuid statistiliselt olulist paremust ja lühemat T_{max} -i, viidates sellele, et testitava ravimi perifeerne ladestumine on pisut suurem. Seetõttu võib osutuda oluliseks erinev aerosoolipilve suurus/kuju või hingamisteede niiske keskkond. Niiskes keskkonnas tehtud *in vitro* testid ei näidanud ekvivalentsust, sest ravim osutus paremaks etappides, kus esinevad kõige peenemad osakesed – nii eraldi etappides kui ka pärast etappide koondamist.

3. küsimus - Taotleja juhendist võetud põhjendus sobiva vahemiku laiendamiseks ei ole aktsepteeritav. Taotleja peab esitama tundlikel kliinilistel uuringutel põhinevad tõendid (eelistatult uuringud, kus uuritakse suhtelist tõhusust), mis kinnitaksid, et 20% erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Taotleja väitis, et farmakokineetika uuringute jaoks saab ekvivalentsust konventsionaalselt näidata, kui rakendada 90% usaldusintervallile $\pm 20\%$ piiri. Neid piire kasutati seega FDP võrdlemiseks, vaatamata hiljutisele Euroopa Ravimiameti juhisele, kus *in vitro* ekvivalentsuse puhul soovitati $\pm 15\%$ piiri ja *in vivo* farmakokineetilise ekvivalentsuse puhul $\pm 20\%$ piiri. Taotleja leidis, et piiride laiendamine kuni $\pm 20\%$ -ni on põhjendatav, ja näitas, et saadud tulemused jäävad $\pm 15\%$ piiridesse, v.a 3. etapi puhul. Ekvivalentsust näidati ka etappide puhul, kus on esindatud eriti peened osakesed ($< 1,1\mu m$), v.a erandliku ladestumisega filtri etapis (väljaspool $+15\%$ piiri, kuid $+20\%$ piires). Absoluutarvudes ei ole väljapoole $\pm 20\%$ piiri jäävate väärtuste keskmine erinevus oluline, mis on seega süsteemse saadavuse üldise potentsiaalse suurenemise kontekstis kliiniliselt ebaoluline. OIP juhise kohaselt algatas taotleja kaks farmakokineetika uuringut, milles mõlemas manustati tervetele vabatahtlikele üks 800 µg salbutamooli annus: uuringud 2007-59-DOS-5 (süsteemse ohutuse uuring) ja 2007-76-DOS-6 (kopsu ladestumise uuring). Vahepealse analüüsi kohaselt on kopsu ladestumise uuringus varieeruvus üksikisiku piires ligikaudu kaks korda suurem kui süsteemse ohutuse uuringus, mis näitab, et varieeruvus suureneb, kui hinnatakse ainult ladestumist kopsudesse. Taotleja leidis, et uuringu 2007-59-DOS-5 tulemused näitavad bioekvivalentsust inhaleeritud salbutamooli täieliku süsteemse imendumise kiiruse ja ulatuse seisukohalt. Lähtudes uuringul 2007-76-DOS-6 põhinevast ekspertaruandest, järeldas taotleja, et „esitatud *in vitro* uuringute andmed peente osakeste annuse kohta ja *in vivo* uuringu andmed biosaadavuse kohta kopsus (nagu C_{max}) näitavad selgelt terapeutilist ekvivalentsust 20% piirides nii hingamisteede kui ka süsteemse beeta-2-adrenoretseptorite vahendatud maksimaalsete toimete seisukohalt. Lisaks näitavad suurte osakeste ladestumise *in vitro* katsete andmed koos kogu (kops + soolestik) süsteemse biosaadavusega (AUC kohaselt) üldist süsteemset ekvivalentsust. Nendest andmetest lähtudes leiti, et kaks ravimvormi on terapeutiliselt ekvivalentsed ja kliiniliselt asendatavad“.

Komitee väitis, et juhendis pakuti kasutatavale sobivusvahemikule konservatiivsemat lähenemist välja peamiselt eksperimentide puudumise tõttu selles vallas ja fakti tõttu, et etappide koondamine võib maskeerida hinnatavate ravimite erinevusi (nagu ka selle ravimi puhul). Komitee oli arvamisel, et bioekvivalentsuse uuring (2007-59-DOS-5) näitas ekvivalentsust ohutusprofiili osas, kui ravimit kasutati ilma vahemahutita, samuti sarnaseid C_{max} -i ja T_{max} -i väärtusi.

4. küsimus - Esitatud ei ole algandmeid vahemahutiga tehtud võrdlusest ja esitatud ei ole ka algandmeid tulemuste kohta, mis saadi niisketes tingimustes, samuti ei ole neid andmeid käsitletud.

Taotleja esitas niisketes tingimustes saadud algandmed, mis näitasid selgelt, et salbutamoolsulfaadi osakeste aerodünaamilised omadused niisketes tingimustes ei muutu. Lisaks esitati *in vivo* ekvivalentsuse näitamiseks ja *in vitro* andmete kinnitamiseks kaks kliinilist uuringut, mis näitasid, et niisketes tingimustes saadud *in vitro* uuringu tulemused on vähemolulised. Taotleja otsustas esitada ka täiendavad vahemahutiga saadud andmed, et saada usaldusväärsemat teavet osakeste suurusjaotuse kohta, kui võrreldavate inhalaatorite külge on kinnitatud neile sobiv vahemahuti. Andmed näitavad selgelt, et vahemahuti vähendab märkimisväärselt suurte osakeste sattumist kõripiirkonda ja suurendab peente osakeste ($< 5 \mu\text{m}$ osakesed) hulka – usaldusvahemik oli ühe analüsaatori etapi (v.a etapp 0) puhul vahemikus $\pm 20\%$. Taotleja leidis üldiste andmete alusel, et vahemahuti kasutamine annab *in vitro* ekvivalentsuse sama suures ulatuses nagu inhalaatori testimine vahemahutita. Komitee hindas palutud algandmeid, kuid leidis, et tulemused ei näita sarnasust kõigis etappides ning seetõttu oli raske terapeutilise ekvivalentsuse osas järeldusi teha. Komitee palus taotlejal esitada vahemahutiga tehtud farmakokineetika uuringu andmed.

5. küsimus - Taotleja peab põhjendama, miks peetakse ravimit ekvivalentseks, kui vahemahutiga tehtud osakese suuruse võrdluses ei suudetud tõestada ekvivalentsust koondatud kõri etapi + etapi 0 + etapi 1 puhul, mis olid taotleja äranägemise järgi koondatud 20% sobivuse vahemikuga, ning etappides 2 + 3 taotleja äranägemisel koondatud sobivuse vahemikuga 15%, peamiselt seetõttu, et osakese suurus selles võrdluses ei olnud korrektselt välja arvutatud.

Pärast täiendavate vahemahutiga tehtavate kliiniliste uuringute palumist otsustas taotleja pikendada varem esitatud *in vitro* ekvivalentsuse uuringut vahemahuti kasutamisega, kaasates seitse geneerilist ja kümme võrdlusravimi partiid (võrreldes vastavalt kahe ja kolme partiiga, mida kasutati varem). Ekvivalentsuse piirideks seati 80...125%. Etappide puhul, kus osakeste ladestumine on vähene ja standardhälve suhteliselt suur, on eriti oluline, et usaldusintervall jääks kindlaksmääratud vahemikesse. Üksikute etappide võrdlus näitas, et enamik väärtusi on vahemikus $\pm 15\%$ (v.a etapid 0, 1 ja filtri etapp). Pärast koondamist olid kõik väärtused vahemikus $\pm 15\%$. Peenikeste osakeste määr oli 1,01 ja sellele vastav usaldusintervall 0,97...1,04. Andmed näitasid seega selgelt, et vahemahuti oodatud toime on testitava ravimi ja võrdlusravimi puhul identne. Taotleja lisas ka tulemused võrdlevast farmakokineetika uuringust, kus hinnati süsteemset ohutust, mis näitas ekvivalentsust. Taotleja leidis, et C_{max} -i väärtuste ekvivalentsus, mis leiti süsteemse ohutuse uuringus, toetab eeldust ekvivalentsest biosaadavusest kopsus ja ekvivalentsest ladestumisest kopsudesse. Komitee hindas täiendavaid andmeid, kuid jäi arvamusele, et koondamise meetod maskeeris erinevusi testitavate ravimite vahel ning lisaks vähendas kasutatud vahemahuti suurte osakeste hulka ja suurendas peenikeste osakeste hulka. Kuigi toetati taotleja väidet, et farmakokineetilises bioekvivalentsuse uuringus näidati ekvivalentsust ilma vahemahutita, ei toetanud komitee eeldust, et kasutamisel koos vahemahutiga annaks need andmed ekvivalentsuse kohta samasuguseid tõendeid. Seetõttu leidis komitee, et farmakokineetika uuring vahemahutiga on vajalik.

6. küsimus - Küsimuste nimekirja 5. küsimuse esimesele osale („Taotleja peaks arutlema ravimi säilitamise stabiilsuse üle uuringute valguses, mis näitavad, et kõige stabiilsem on seade ümberpööratud ja pikali asendis“) ei ole täielikult vastatud, sest esitatud on arutelud ainult püsti ja pikali asendi, kuid mitte ümberpööratud asendi üle. Taotlejal palutakse esitada asjaomane arutelu.

Säilitamise stabiilsuse küsimuses täiendas taotleja juba esitatud täitmise uuringut võrdlevate andmetega ümberpööratud säilitamise kohta ja leidis, et kõik uuritud geneerilise ravimi asendid vastavad kuni 7-päevase säilitamisperioodi jooksul ettenähtud väljaantavale annusele. Suspensioon ei voola mahutisse tagasi, kui mahutit säilitatakse ümberpööratud või pikali asendis, kuid see võib tagasi voolata, kui inhalaatorit säilitatakse püstises asendis. Esitatud terviktulemused näitavad selgelt, et geneeriline ravim ei ole võrdlusravimist halvem. Taotleja leidis, et mõlemad ravimid on üksteisega täielikult asendatavad. Ravimi väljatöötamise ajal optimeeris taotleja aplikaatorit, muutes seadme kuju

nii, et seda oleks võimalik säilitada kahes kindlaksmääratud säilitamisasendis. Aplikaatori funktsionaalsust ei mõjutatud ja seetõttu jäävad nii aerosoolipilv kui ka aerodünaamiline osakeste suurusjaotus samaks. Komitee tunnustas tootekujunduse parandusi ja nõustus taotleja vastusega. See probleem loeti lahendatuks.

7. küsimus - Et võrdlusravimi ja testitava ravimi võrdlev uuring lõpule viia, tuleb teha võrdlev täitmise uuring pärast säilitamist pikali asendis (mahuti esialgsel kujul ja pooltühjalt), et nende sarnasust kinnitada.

Nagu varem väidetud, esitas taotleja testitava ravimi kohta esialgsed täitmise uuringud, mida täiendati võrdlusravimiga tehtud täitmise uuringuga. Komitee leidis, et kuigi esitatud andmed näitavad MDI asendi toimet kohta ladestuvale annusele, täheldatakse seda nii testitava ravimi kui ka võrdlusravimi puhul. Seetõttu järeltas komitee, et ravimeid võib lugeda teineteisega asendatavateks.

Lahendamata küsimuste nimekirjale antud taotlejapoolsete vastuse hindamise järelused

Kokkuvõtteks leidis komitee, et lahendamata küsimuste nimekirjale antud taotleja vastused ei luba komiteel järeltada, et testitav ja võrdlusravim on ohutuse seisukohalt sarnased, kui neid kasutatakse vahemahutita. Samas ei ole testitava ravimi ja võrdlusravimi ekvivalentsust ikka veel täielikult tõendatud, kuigi seda saab võib-olla teha, kui esitada käimasoleva uuringu 2007-76-DOS-6 analüüside tulemused; komitee tõi välja kaks lahendamata probleemi, mille üle peab taotleja suuliste seletuste andmisel arutlema.

1. Taotleja peab esitama *in vivo* ekvivalentsuse tõendid, kui ravimeid kasutatakse koos vahemahutitega.
2. Võrrelda tuleb võrdlusravimi ja testitava ravimi ladestumist kopsu (uuring 2007-76-DOS-6).

Taotleja vastas lahendamata küsimustele suuliste seletuste andmise käigus, mis toimus novembris peetud komitee koosistumisel. Taotleja oli võimeline esitama andmeid ravimi ladestumisest kopsu (uuring 2007-76-DOS-6) ja neid tõlgendama ning need uued *in vitro* andmed (vahemahutita normaalses ja niiskes keskkonnas ning vahemahutiga normaalses keskkonnas) viitasid samasugusele osakeste suurusjaotusele testitava ja võrdlusravimi vahel. Farmakokineetiline bioekvivalentsuse uuring kinnitas samuti, et mõlemal ravimil on samasugune süsteemne ohutusprofiil, sest bioekvivalentsust näidati süsteemsetel tasemetel (AUC ja C_{max}). Lisaks näitas see uuring kaudselt samasugust ladestumist kopsu koos kalduvusega ladestuda sügavamale kopsu, mis põhineb kõrgemal C_{max} -i suhtel ja lühemal C_{max} -il. Komitee arvates ei ole sellel väikesel erinevusel kliiniliselt olulist toimet ja farmakodünaamika uuringut ei ole vaja.

POSITIIVSE ARVAMUSE PÕHJENDUS

Komitee oli arvamisel, et lähtudes esitatud andmete täielikkusest, sh andmetest kopsu ladestumise uuringust (uuring 2007-76-DOS-6), on testitava ravimi ja võrdlusravimi vahel näidatud sarnast osakeste suurusjaotust. Farmakokineetilise bioekvivalentsuse andmed kinnitasid samuti, et Sabumalinil ja võrdlusravimil on samasugune süsteemne ohutusprofiil, sest bioekvivalentsust näidati süsteemsetel tasemetel (AUC ja C_{max}) nii vahemahutiga kui ka ilma. Kokkuvõtteks leiti, et võimalikku tõsist ohtu rahvatervisele enam ei ole ning komitee järeldas, et ravimid on bioekvivalentsed ning kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.

Arvestades, et

- komitee leidis, et testitava ravimi ja võrdlusravimi puhul näidati sarnast osakeste suurusjaotust,
- komitee leidis, et Sabumalinil ja võrdlusravimil on samasugune süsteemne ohutusprofiil, mida näidati bioekvivalentsuse alusel süsteemsetel tasemetel (AUC ja C_{max}),
- komitee järeldas, et ravimid on bioekvivalentsed ning kasulikkuse ja riski suhe on positiivne,

on komitee soovitanud müügilubade andmist, milles kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on lõplikud versioonid, mis saavutati koordineerimisrühma menetlusega ning mis on esitatud Sabumalini ja sarnaste nimetuste puhul III lisas (vt I lisa).

III LISA

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtivad toote omaduste kirjeldus, märgistus ja pakendi infoleht on lõplikud versioonid, milleni jõuti koordinatsioonirühma menetluse käigus.