

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKKEIDEN KAUPPANIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOTAVOISTA JA MYYNTILUPIEN HALTIJOISTA JÄSENMAISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(Pitoisuus)</u>
Belgia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensio	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Tanska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Viro		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annos es	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Suomi		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Saksa		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Kreikka		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol/Sandoz	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Unkari		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	

Italia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Latvia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Liettua		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Alankomaat		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Norja		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Puola		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	SalbuLEK	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Portugali		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Slovenia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	

			tlakom				
Espanja		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Ruotsi		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Sabumalin	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	
Iso-Britannia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Saksa	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/annos	Inhalaatiosumute, suspensio	Inhalaatioon	

LIITE II
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ SABUMALINin JA SEN RINNAKKAISNIMIEN (KATSO LIITE I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Sabumalin on mitatun annoksen antavalla annostelijalla annosteltava inhalaatiosumute, suspensio, joka sisältää salbutamolisuльфaattia 100 µg/suihke ja jonka ponneaineena on norfluraani (HFA 134a). Myyntilupahakemus oli direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukainen sekamuotoinen yksinkertaistettu myyntilupahakemus, ja EU:n viitelääke on Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/annos ponneaineinhalaatiosuspensio (GlaxoSmithKline). Ruotsissa viitelääke on Ventoline Evohaler 0,1 mg/annos (GlaxoSmithKline AB). Haettu käyttöaihe on ”keuhkoastman, kroonisen bronkiitin, kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) ja emfyseeman aiheuttaman keuhkoputkien ahtautumisen oireenmukainen hoito. Rastitusastman ja allergeenien aiheuttaman astman profylaktia”. Hakija toimitti farmaseuttista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevaa aineistoa, mutta tietyt jäsenvaltiot katsoivat, ettei valmistetta voida hyväksyä vain toimitettujen *in vitro* -tietojen perusteella. Esitettiin merkittäviä vastaväitteitä, ja koska laatuun (*in vitro* -vastaavuus viitelääkkeen kanssa) ja kliinisten tutkimusten riittämättömyyteen liittyviä pääkysymyksiä ei voitu ratkaista, useat myyntilupaa vastustavat huolestuneet jäsenvaltiot pyysivät asiasta CHMP:n lausuntoa.

Kriittinen arviointi

CHMP laati kysymysluettelon, jossa esitettiin joukko selvittämättömiä kysymyksiä, joita hakijan tulisi käsitellä ja vahvistaa. Arvioituaan hakijan vastauksia CHMP:n kysymysluetteloon CHMP katsoi, että esitetyt vastaukset eivät tukeneet hakijan lääkevalmisteen vastaavuutta viitelääkkeen kanssa. Toimitetut tiedot partikkelikokojakautumasta eivät mahdollistaneet kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen vaikuttavan keuhkoihin tapahtuvan deposition ennustamista, ja kahden valmisteen aerodynaamiset partikkelikokojakautumat erosivat toisistaan merkittävästi. CHMP katsoi, että valmiste, jonka myyntilupaa haettiin, ei ollut osoittautunut riittävän samanlaiseksi viitelääkkeen kanssa, jotta olisi voitu vahvistaa terapeuttinen vastaavuus tehon ja turvallisuuden suhteen, ja tästä syystä se laati luettelon seitsemästä selvittämättömästä kysymyksestä hakijan vastattavaksi.

Kysymys 1- Hakijan tulisi toimittaa tutkimusprotokolla kuivissa olosuhteissa, kosteissa olosuhteissa ja suukappaleen avulla suoritetusta partikkelikokojakautuman in vitro -vertailuista, joissa kaikki asianmukaiset tiedot tulisi määrittellä etukäteen (esimerkiksi tavoite, vastaavuuden osoittamiseen vaadittava näytekoko etukäteen määrittelyssä vyöhykkeiden ryhmittelyssä etukäteen määritellyn hyväksymisalueen sisällä, etukäteen määritellyt erät ja etukäteen määritellyt tilastolliset menetelmät). Samoin tulisi toimittaa kolmen vertailun loppuraportti, jossa on esitetty tutkimuspäivämäärät, lähtötiedot ja tutkimustulokset sekä vastaava laadunvarmistustodistus.

Hakija esitti, että ennen *in vitro* -vertailua ei laadittu tutkimusprotokollaa, vaan käytettiin sisäisiä asiakirjoja, joissa oli etukäteen määritellyt kriteerit, ja että testattaville lääkevalmiste-erille oli tehty laadunvalvontaosaston tutkimusprotokollien mukaiset erän vapautus- ja stabiilisuustestit. Hakija toimitti testattaviin lääkevalmisteisiin ja rinnakkaisvalmisteisiin liittyviä yksittäisiä kysymyksiä koskevia tutkimusprotokollia, joissa osoitettiin, että pyrittäessä osoittamaan *in vitro* -vastaavuus noudatettiin suunniteltua ja perusteltua tutkimusmallia. Hakija toimitti lisäksi yhdistetyn loppututkimusprotokollan, joka koostui kaikista jälkikäteen yhdistetyistä yksittäisistä tutkimusprotokollista, sekä jälkikäteen yhdistetyn raportin kaikista vastaavista tutkimusraporteista, joissa oli lähtötiedot ja tutkimustulokset.

CHMP pani merkille hakijan vastauksen mutta katsoi, että tietoja ei ollut analysoitu kliinisen vertailun metodologisten vaatimusten mukaisesti. *In vitro* -tietojen uusi jälkikäteen suoritettu analyysin muodollinen tutkimusprotokolla ja uusi loppuraportti osoittivat, että 90 prosentin luotettavuusväli pysyi 15 prosentin tai 20 prosentin hyväksyttävyyden ulkopuolella vyöhykkeissä 0, 1 ja 2, ja 20 prosentin luotettavuusvälillä mutta vyöhykkeessä 3 15 prosentin luotettavuusvälin ulkopuolella 90 prosentin luotettavuusvälillä. CHMP ei ollut samaa mieltä siitä, että tämä lääkemäärä on liian pieni ollakseen merkityksellinen, eikä voinut myöskään tukea hakijan väitettä, että vyöhyke 1 liittyy ainoastaan turvallisuuteen. Käytetty vyöhykkeiden ryhmittelymenettely ja suukappaleen lisääminen

peittävät todennäköisesti kahden lääkevalmisteen laadun väliset erot. Tästä syystä CHMP katsoi, että *in vivo* -tiedot ovat tarpeen terapeuttisen vastaavuuden varmistamiseksi.

Kysymys 2 – Hakijan perustelu valitulle vyöhykkeiden ryhmittelylle ei ole hyväksyttävä. Hakijan tulisi perustella:

- a. Miksi kaikkien yksittäisten vyöhykkeiden vertailussa ei tehdä selvempiä eroja, jotta havaittaisiin lääkevalmisteiden väliset erot, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä.*
- b. Miksi 6 µm:n tai enintään 8 µm:n partikkeleita, joiden depositio tapahtuu vyöhykkeessä 1, käsitellään vain turvallisuuden osalta.*
- c. Hakijan tulisi selvittää, miksi partikkelikokoalueet, joiden depositio tapahtuu suuriin rintaonteloon johtaviin hengitysteihin, on ryhmitelty yhdeksi ryhmäksi sen sijaan, että niitä tutkittaisiin erittäin tarkasti ja täsmällisesti mahdollisimman monena luokkana (vyöhykkeenä).*

Hakija toimitti *in vitro* -tietoja osoittaakseen testatun lääkevalmisteen ja viiteläkkeen *in vitro* -vastaavuuden ja esitti perustelut tietojen ryhmittelylle sekä toisen ryhmittelyn, jossa käytettiin seuraavasti ryhmiteltyjä vyöhykkeitä: Kurkku erillisenä (orofaryngeaalinen depositio ja näin ollen nielty annos), ryhmittely 1: vyöhykkeet 0, 1, ja 2 (suurten partikkeleiden, joita ei voi hengittää, depositio tapahtuu ylemmissä hengitysteissä, ja ne voidaan kliinisesti merkityksettöminä jättää ottamatta huomioon), ryhmittely 2: vyöhykkeet 3, 4 ja 5 (hienojen partikkeleiden, joiden koko on 1,1 – 4,5 µm, annoksen depositio tapahtuu keuhkoputkissa, ja se ennustaa *in vivo* keuhkoputkia laajentavaa tehoa ja huippupitoisuutta ($C_{\max}$) (varhainen biosaataavuus keuhkoissa)), ja ryhmittely 3: vyöhykkeet 6, 7, ja suodatin (kuvastaa erittäin pieniä partikkeleita, joiden depositio tapahtuu keuhkorakkuloissa). Partikkelit, joiden koko on >4,5 µm, niellään, ja niiden vaikutus varhaiseen systeemiseen biosaataavuuteen (huippupitoisuutena) ja hengitetyn salbutamolin haittavaikutusten huippuun voidaan jättää ottamatta huomioon. Hakija esitti, että esitettyjen *in vitro* -tietojen avulla voidaan ennustaa huippupitoisuuden sekä pääasiassa biosaataavuuden avulla määritellyn hengitysteiden ja systeemisten beta-2 adrenoseptorivälitteisten vasteiden farmakokineettinen biovastaavuus.

a) Hakija lainasi EMEAn suun kautta hengitettäviä valmisteita koskevan ohjeen luonnosta, joka antaa mahdollisuuden ryhmitellä Andersenin kaskadierottimen eri vyöhykkeet. Partikkelikoon katsotaan olevan yksi merkittävimmistä hengitysteissä tapahtuvaan depositioon vaikuttavista ominaisuuksista, ja se voidaan määrittää käyttämällä kaskadierottimella suoritettavia mittauksia, vaikka *in vitro* -vertailu tulisi suorittaa jokaiselle erottimen vyöhykkeelle tai perustellusti ryhmitetyille vyöhykkeille, jotka ovat merkityksellisiä tehon ja turvallisuuden kannalta. Vyöhykkeiden ryhmittelyn perusteista tulee erottelevampia keuhkoissa tapahtuvan deposition suhteen, ja mittaamalla partikkelikoko erottimen kaltaisella laitteella saadaan tietoa aerosolilääkityksen partikkelikoosta ja partikkelikokajakautumasta. Keuhkoihin tai keuhkojen tietyille alueille tulevan salbutamolin määrällä on kliinistä merkittävyyttä, ja tästä syystä erottimen yksittäiset vyöhykkeet edustavat tiettyä partikkelikokoa tai kokoaluetta, joka korreloi depositiokohdan kanssa. Eräille aineille kliinistä tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan edusta tietty vyöhyke vaan vyöhykealue, ja tästä syystä yksittäisten vyöhykkeiden vertailulla ei voida havaita sellaisia lääkevalmisteiden välisiä eroja, joilla saattaa olla kliinistä merkittävyyttä.

b) Hakija katsoi myös, että keuhkoputkia laajentavan tehon määrittää lopullisesti hienojen partikkeleiden, <4,7 µm määrä, erityisesti vyöhykkeillä 3/4/5 (so. partikkelikoko 1,1 – 4,7 µm), joka vastaa keuhkoputkien depositiota kohdassa, jossa keuhkoputkien sileiden lihasten beta-2 adrenoseptorit sijaitsevat. Kurkun vyöhykkeillä 0/1/2 erotettu salbutamoli ei ole hengitettävää (so. >4,7 µm), ja se vastaa suuria partikkeleita, joiden depositio tapahtuu kurkussa (kurkun vyöhyke) ja ylemmissä hengitysteissä (vyöhykkeet 0/1/2). Farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kurkkuun tullut nielty fraktio vaikuttaa vain vähäisesti varhaiseen systeemiseen biosaataavuuteen ja hengitetyn salbutamolin haittavaikutusten maksimiarvoon ja että kurkun kautta tapahtuva suora absorptio on merkityksellinen.

c) Turvallisuuteen ja tehoon perustuva vyöhykkeiden ryhmittely on perusteltu ottaen huomioon salbutamolin erityisluonne ja vaikutuskohta. Hakijan mukaan eri lähestymistapojen (yksittäiset vyöhykkeet 3, 4 ja 5 verrattuna ryhmiteltyihin vyöhykkeisiin 3/4/5) tulosten vertailu osoittaa, että lukuun ottamatta vyöhykettä 3 (-15 prosentin rajan alapuolella) molemmat lähestymistavat johtavat

vertailukelpoiseen tuloksiin. Vyöhykkeessä 3 keskimääräinen ero on vain 3,27 prosenttia (so. 38,17 µg) ryhmitelystä hienojen partikkeleiden annoksesta vyöhykkeillä 3/4/5. Tällä erolla ei odoteta olevan kliinistä merkittävyyttä, ja tästä syystä kahden valmisteen katsotaan osoittavan vastaavaa keuhkoputkia laajentavaa vastetta. Hakija katsoi, että suoritettu *in vivo* -tutkimus tuki *in vitro* -tietoja ja havaittujen erojen merkityksetöntä kliinistä merkittävyyttä.

CHMP totesi hakijan kannan mutta katsoi, että se yksinkertaistaa liikaa kaikkien muodostuneiden partikkeleiden vaikutusta hengitys- ja ruoansulatusteihin, ja että on vaikeaa määritellä yksittäisten vyöhykkeiden merkitystä turvallisuuden ja tehon kannalta, sellaiset vaikutukset kuten hengitystavan erot, aerosolin nopeus sen tullessa hengitysteihin ja värekarvojen muoto on otettava huomioon. CHMP ei myöskään katsonut, että partikkelit, jotka ovat suurempia kuin 6 µm, eivät ole merkityksellisiä tehon osoittamisessa, koska jopa tällaiset suuret partikkelit voivat tunkeutua perifeerisiin hengitysteihin. Ilman suukappaletta olevat *in-vitro* -tiedot viittaavat huonompiin tuloksiin vyöhykkeillä 0, 1, 2 ja 3 ja samanlaisiin tuloksiin vyöhykkeillä 4, 5, 6, 7 ja suodatinvyöhykkeellä, mikä viittaa samanlaiseen huippupitoisuuteen ja parempaan tai samanlaiseen kokonaisaltistukseen, jos vyöhykkeiden 0/1/2 pienet lukumäärät olisivat merkityksettömiä. *In vivo* -biovastaavuustutkimus osoittaa testattavan valmisteen huippupitoisuuden vastaavaa ja tilastollisesti merkittävää paremmuutta ja lyhyempää esiintymisajankohtaa T_{max} , mikä osoittaa, että testattavan valmisteen ääreisdepositio on hiukan parempi. Tästä syystä sumun erilainen koko tai muoto tai hengityselimien kostea ympäristö voivat olla merkityksellisiä. Kosteassa ympäristössä sekä erikseen että ryhmittelyn jälkeen suoritettut *in vitro* -testit eivät osoittaneet paremmuudesta johtuvaa vastaavuutta vyöhykkeillä, joissa partikkelikoko oli pienin.

Kysymys 3 – Hakijan perustelu ohjeen luonnoksen mukaisen hyväksymisalueen laajentamiselle ei ole hyväksyttävä. Hakijan tulisi toimittaa herkkiin kliinisiin tutkimuksiin (mieluiten suhteellista tehoa tutkiviin tutkimuksiin) perustuvia todisteita siitä, että 20 prosentin erolla ei ole kliinistä merkittävyyttä.

Hakija esitti, että farmakokineettisissä tutkimuksissa vastaavuus osoitetaan perinteisesti soveltamalla +/- 20 prosentin rajaa 90 prosentin luotettavuusvälillä, ja tästä syystä hakija käytti näitä rajoja FDP-vertailussa huolimatta siitä, että uusi EMEA-ohje suosittelee +/- 15 prosentin rajoja *in vitro* -vastaavuudelle ja +/- 20 prosentin rajoja *in vivo* farmakokineettiselle vastaavuudelle. Hakija katsoi, että rajojen laajentaminen +/- 20 prosenttiin on oikeutettua, ja osoitti, että saadut tulokset ovat alueella +/- 15 prosenttia vyöhykettä 3 lukuun ottamatta. Vastaavuus osoitettiin myös erityisen pieniä (<1,1 µm) partikkeleita edustavilla vyöhykkeillä; poikkeuksena oli depositio suodatinvyöhykkeelle (+15 prosentin rajan ulkopuolella mutta +20 prosentin rajan sisäpuolella). Absoluuttisina arvoina rajan +/- 20 prosenttia ulkopuolella olevat arvot edustavat merkityksetöntä keskimääräistä eroa, jolla ei ole kliinistä merkitystä systeemisen altistuksen kokonaistehon lisäykseen. Valmistaja aloitti kaksi suun kautta hengitettäviä valmisteita koskevan ohjeen luonnokseen perustuvaa farmakokineettistä tutkimusta, 2007-59-DOS-5 (systeemisen turvallisuuden tutkimus) ja 2007-76-DOS-6 (keuhkoihin tapahtuvan deposition tutkimus), joissa molemmissa käytettiin salbutamolin 800 µg:n kerta-annostusta terveille vapaaehtoisille. Kuten ennakoanalyysistä nähdään, keuhkoihin tapahtuvan deposition tutkimuksessa henkilöiden välinen vaihtelu on noin kaksi kertaa niin suuri kuin systeemisessä tutkimuksessa, mikä osoittaa, että vaihtelu lisääntyy arvioitaessa vain keuhkoihin tapahtuva depositiota. Hakija katsoi, että tutkimuksen 2007-59-DOS-5 tulokset osoittavat biovastaavuuden hengitetyn salbutamolin systeemisen kokonaisabsorption nopeuden ja määrän suhteen. Toimitetun tutkimuksen 2007-76-DOS-6 asiantuntijaraportin perusteella hakija katsoi, että ”esitetyt *in vitro* -tiedot pienhiukkasten annoksesta ja tiedot pienhiukkasten annoksesta ja *in vivo* -tiedot biosaataavuudesta keuhkoissa huippupitoisuutena osoittavat selvästi terapeutin vastaavuuden 20 prosentin raja-arvoilla sekä hengitysteissä että systeemisissä beta-2 adrenoseptorivälitteisissä maksimivaikutuksissa. *In vitro* -tiedot suurempien partikkeleiden depositiosta sekä systeemisestä kokonaisbiosaataavuudesta (keuhkot + suolisto) kokonaisaltistuksena todistavat lisäksi systeemistä kokonaisvastaavuutta. Näiden tietojen perusteella kahden lääkevalmisteen katsotaan osoittavan vastaavaa terapeutista suhdetta ja olevan kliinisesti vaihtokelpoisia”.

CHMP katsoi, että ohjeen luonnoksessa esitettiin sovellettavalle hyväksymisalueelle varovaisempaa menettelytapaa pääasiassa siksi, että tältä alueelta ei ole kokemusta ja siksi, että ryhmittely saattaa peittää arvioitavien valmisteiden erot, kuten on kyseisen valmisteen tapauksessa. CHMP:n mielipide

oli, että biovastaavuuden tutkimus (2207-59-DOS-5) osoitti turvallisuusprofiilin vastaavuuden, kun valmistetta käytettiin ilman suukappaletta, sekä samanlaiset huippupitoisuuden ja esiintymisajankohdan ($T_{\max}$) arvot.

Kysymys 4 – Suukappaleen avulla suoritettujen vertailun lähtötietoja ei ole toimitettu, ja myöskään kosteiden olosuhteiden lähtötietoja ja tuloksia ei ole toimitettu eikä käsitelty.

Hakija toimitti kosteiden olosuhteiden lähtötiedot, jotka osoittivat selvästi, että salbutamolisuulfaattipartikkelien aerodynaamiset ominaisuudet eivät muutu kosteissa olosuhteissa. Kosteassa ympäristössä saatujen *in vitro* -tulosten merkitys pienenee, koska *in vivo* -vastaavuuden osoittamiseksi ja *in vitro* -tietojen vahvistamiseksi suoritetaan kaksi kliinistä tutkimusta. Hakija päätti myös tuottaa suukappaletta koskevia lisätietoja saadakseen luotettavampia tietoja partikkelikokajakautumasta, kun vertailtaviin inhalaattoreihin sovitetaan vastaavat suukappaleet. Tiedot osoittavat selvästi, että suukappale vähentää merkittävästi suuria partikkeleita kurkussa ja lisää pienten partikkeleiden ($< 5 \mu\text{m}$:n partikkelit) annosta, kun yksittäisten erotusvyöhykkeiden luotettavuusväli on alueella ± 20 prosenttia lukuun ottamatta vyöhykettä 0. Hakija katsoi tietojen osoittavan, että suukappaleen käytön tuloksena on sama suuri *in vitro* -vastaavuus kuin ilman tätä laitetta suoritetuissa inhalaattoritesteissä. CHMP totesi, että vaaditut lähtötiedot oli otettu mukaan, mutta katsoi, että tulokset eivät osoittaneet yhtäläisyyttä kaikissa vyöhykkeissä ja että tästä syystä oli vaikeaa päätellä terapeuttista vastaavuutta. CHMP pyysi hakijaa toimittamaan tietoja farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa käytettiin samanaikaisesti suukappaletta.

Kysymys 5 – Hakijan tulisi perustella, miksi valmistetta pidetään vastaavana, kun partikkelikoon vertailussa suukappaleen avulla ei pystytä osoittamaan vastaavuutta vyöhykkeiden ryhmittelyssä kurkku + vyöhyke 0 + vyöhyke 1, jotka on ryhmitelty hakijan toivomalla tavalla 20 prosentin hyväksymisalueella, ja vyöhykkeiden ryhmittelyssä 2 + 3, hakijan toivomalla tavalla, 15 prosentin hyväksymisalueella, pääasiassa siksi, että tämän vertailun näytekoko ei ole laskettu asianmukaisesti.

Kun oli pyydetty lisää suukappaletta koskevia kliinisiä tutkimuksia, hakija päätti laajentaa aikaisemmin toimittamaansa *in vitro* -vastaavuustutkimusta suukappaleen käytöllä, johon sisältyi seitsemän rinnakkaiserää ja kymmenen vertailulääke-erää (aikaisemmin oli käytetty kahta jo kolmea erää). Vastaavuuden rajoiksi asetettiin 80–125 prosenttia. Vyöhykkeillä, joilla partikkeleiden depositio on pieni ja standardipoikkeama on suhteellisen suuri, on erityisen tärkeää saavuttaa luotettavuusväli määriteltujen rajojen sisällä. Yksittäisten vyöhykkeiden vertailu osoitti, että useimmat arvot ovat ± 15 prosentin alueella (lukuun ottamatta vyöhykkeitä 0, 1 ja suodatin), ja että ryhmittelyn jälkeen kaikki arvot olivat ± 15 prosentin alueella. Pienhiukkasten annossuhde oli 1,01, ja vastaava luotettavuusväli oli 0,97 – 1,04, ja tästä syystä tiedot osoittivat selvästi, että odotettavissa oleva suukappaleen vaikutus on identtinen testattavalla valmisteella ja vertailulääkkeellä. Hakija liitti mukaan myös systeemistä turvallisuutta arvioivan vertailevan farmakokineettisten tutkimuksen tulokset, jotka osoittivat vastaavuuden, ja katsoi, että systeemisen turvallisuuden tutkimuksessa tunnistettujen huippupitoisuuden arvojen vastaavuus tukee vastaavan keuhkobiovastaavuuden ja vastaavan keuhkoissa tapahtuvan deposition ennustamista. CHMP pani merkille nämä lisätiedot, mutta sen kanta oli edelleen, että ryhmittelymenettely peitti testattavien valmisteiden väliset erot ja että lisäksi käytetty suukappale vähensi suurempien ja lisäsi pienten partikkeleiden määrää. Vaikka hyväksyttiin hakijan väite, että farmakokineettisen biovastaavuuden tutkimus osoitti vastaavuutta ilman suukappaletta, CHMP ei kannattanut oletusta, että suukappaletta käyttämällä saadut tiedot antaisivat saman todisteen vastaavuudesta, ja katsoi tästä syystä, että farmakokineettinen tutkimus suukappaletta käyttäen on pakollinen.

Kysymys 6 – Kysymysluettelon kysymyksen 5 ensimmäiseen osaan ”Hakijan tulisi käsitellä lääkevalmisteen säilytyskestävyyttä niiden tutkimusten valossa, jotka osoittavat, että laitteen ylösalaisin ja vaakasuorassa olevat asennot ovat stabiileimmat” ei ole vastattu täysin, koska on käsitelty vain pystyssä ja vaakasuorassa olevaa asentoa mutta ei ylösalaisin olevaa asentoa. Hakijaa vaaditaan käsittelemään tätä kysymystä.

Hakija täydensi säilytyskestävyyden osalta jo esitettyä alustavaa tutkimusta ylösalaisin varastoinnista ja huomasi, että rinnakkaisvalmisteen kaikki tutkitut erät vastasivat määriteltä annosta seitsemän

vuorokauden säilytysaikaan saakka. Epäsuotavaa lääkesuspension takaisinvirtausta säiliöön ei tapahdu, jos se on varastoitu ylösalaisin tai vaakasuorassa, mutta sitä voi tapahtua, jos inhalaattori varastoidaan pystyasennossa. Kokonaisuutena esitetyt tulokset osoittavat selvästi, että rinnakkaisvalmiste ei ole huonompi kuin viitelääke, ja hakija katsoi molempien valmisteiden olevan täysin vaihtokelpoisia. Lääkevalmisteen kehittämisen aikana hakija optimoi annostelijaa muuttaen laitteen muotoa, jotta annostelijaa voitaisiin varastoida kahdessa vaaditussa säilytysasennossa. Annostelijan toimintaan ei vaikutettu, ja tästä syystä aerosolisumu ja aerodynaaminen partikkelikoko pysyvät samoina. CHMP myönsi, että laitteen muotoilu on parantunut, ja hyväksyi hakijan vastauksen, joten kysymys katsottiin ratkaistuksi.

Kysymys 7 – Viiteläkkeiden ja testattavien valmisteiden vertailututkimuksen täydentämiseksi tulisi suorittaa alustava tutkimus vaaka-asennossa tapahtuneen varastoinnin (0 °C) jälkeen (uusille ja osittain tyhjennetyille pakkauksille) niiden samanlaisen käyttäytymisen varmistamiseksi.

Kuten edellä on todettu, hakija suoritti testattavalla valmisteella pohjustavia tutkimuksia, joita täydennettiin pohjustavalla viiteläkkeen tutkimuksella, ja CHMP katsoi, että vaikka tiedot osoittavat mitatun annoksen antavan annostelijan asennon vaikutuksen annoksen depositionsioon, tämä vaikutus havaitaan sekä testattavassa valmisteessa että viiteläkkeessä. Tästä syystä CHMP katsoi, että valmisteita tulisi pitää vaihtokelpoisina.

Johtopäätökset arvioinnista, joka koski hakijan vastauksia selvittämättömien kysymysten luetteloon

Yhteenvetona CHMP katsoi, että hakijan vastaukset selvittämättömien kysymysten luetteloon antoivat komitealle mahdollisuuden todeta, että testattava valmiste ja viitelääke ovat turvallisuusnäkökohtien osalta samanlaisia, kun niitä käytetään ilman suukappaletta. Testattavien valmisteiden ja viiteläkkeiden vastaavuutta ei ole kuitenkaan vielä osoitettu täysin, vaikka sitä voidaan käsitellä suorittamalla analyysi meneillään olevasta tutkimuksesta 2007-76-DOS-6, ja CHMP osoitti kaksi selvittämättömää kysymystä, joita hakijan tulee selvittää suullisesti:

1. Hakijan tulisi osoittaa *in vivo* -vastaavuus, kun valmisteita käytetään niiden suukappaleiden kanssa
2. Hakijan tulisi suorittaa viiteläkkeiden ja testattavien valmisteiden välinen keuhkoihin tapahtuvan deposition vertailu (tutkimus 2007-76-DOS-6)

Hakija vastasi selvittämättömiin kysymyksiin suullisessa selonteossa, joka annettiin marraskuussa pidetyssä CHMP:n kokouksessa. Hakija pystyi esittämään keuhkoihin tapahtuvan deposition tutkimuksen (tutkimus 2007-76-DOS-6) tietoja, jotka esitettiin ja tulkittiin, ja nämä uudet *in vitro* -tiedot (ilman suukappaletta normaalissa ja kosteassa ympäristössä ja suukappaleen kanssa normaalissa ympäristössä) viittasivat testattavan valmisteen ja viiteläkkeen samanlaiseen partikkelikokajakautumaan. Farmakokineettisen biovastaavuuden tutkimus vahvisti myös, että molemmat valmisteet omaavat saman systeemisen turvallisuusprofiilin, koska systeemisillä tasoilla (kokonaisaltistus ja huippupitoisuus) on osoitettu biovastaavuus. Tutkimus osoitti lisäksi epäsuorasti saman keuhkoihin tapahtuvan deposition ja taipumuksen syvempään keuhkoihin tapahtuvaan depositionsioon suuremman huippupitoisuuden ja lyhyemmän esiintymisajankohdan suhteen takia. CHMP:n käsityksen mukaan tämän pienen eron ei odoteta olevan kliinisesti merkittävä, eikä näytä siltä, että vaadittaisiin farmakodynaamista tutkimusta.

MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

CHMP oli sitä mieltä, että kaikkien esitettyjen tietojen perusteella, keuhkoihin tapahtuvaa depositiota koskevan tutkimuksen (tutkimus 2007-76-DOS-6) tiedot mukaan lukien, voidaan osoittaa testattavan valmisteeseen ja viiteläkkeeseen välinen samanlainen partikkelikokajakautuma. Farmakokineettistä biovastaavuutta koskevan tutkimuksen tiedot vahvistavat myös, että Sabumalin ja rinnakkaislääke omaavat saman systeemisen turvallisuusprofiilin, koska systeemisillä tasoilla (kokonaisaltistus ja huippupitoisuus) on osoitettu biovastaavuus, kun sitä käytetään suukappaleen avulla tai ilman sitä. Yhteenvetona todettiin, että mahdollista vakavaa kansanterveyden riskiä ei enää ollut, joten CHMP katsoi, että valmisteet ovat biovastaavia ja että hyöty-riskisuhde on suotuisa.

Ottaen huomioon, että

- testattavan valmisteeseen ja rinnakkaislääkkeeseen välinen samanlainen partikkelikokajakautuma oli CHMP:n käsityksen mukaan osoitettu,

- Sabumalinilla ja rinnakkaislääkkeellä on CHMP:n käsityksen mukaan sama systeeminen turvallisuusprofiili, joka on osoitettu systeemisten tasojen biovastaavuudella (kokonaisaltistus ja huippupitoisuus),

- CHMP katsoi, että valmisteet ovat biovastaavia ja että hyöty-riskisuhde on suotuisa,

CHMP suositteli myyntilupien myöntämistä Sabumalinille ja sen rinnakkaisnimille (katso liite I), joiden valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmerkintöjen ja pakkausselosteen koordinoitiryhmämenettelyllä laaditut lopulliset versiot ovat liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassa olevat valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat lopulliset koordinoitiryhmän menettelyssä saavutetut versiot.