

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-DÓZIS,
ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐK A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u> <u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Belgium		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Dánia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Észtország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Finnország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Németország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Görögország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol/Sandoz	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Magyarország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Olaszország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	

		Németország	pressurizzata per				
Lettország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalációját, suspensió	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Litvánia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Solbutamol Sandoz 100 mikrogrammu dozeje suslegta inhaliacine suspensio	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Hollandia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Norvégia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Lengyelország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	SalbuLEK	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Portugália		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Szlovénia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensio pod tlakom	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	

Spanyolország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Svédország		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Sabumalin	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	
Nagy-Britannia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Németország	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg adagonként	Túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	Inhalációs alkalmazás	

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A SABULAMIN ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Sabumalin egy adagolószelepes aeroszol inhalátor, amely a szalbutamol-szulfát szuszpenziós formáját tartalmazza, 100 µg/permetezett adag mennyiségben, továbbá hajtógázként HFA 134a-t tartalmaz. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése értelmében hibrid kérelemként nyújtották be, és uniós referenciakészítményként a Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/adag, Druckgasinhalation, szuszpenzió, (GlaxoSmithKline) került megadásra. A referenciakészítmény Svédországban a Ventoline Evohaler, 0,1 mg/adag (GlaxoSmithKline AB). A keresett indikáció „Az asthma bronchiale, krónikus bronchitis, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és emphysema következtében kialakuló bronchoconstrictio tüneti kezelésére. A fizikai terhelés és allergének által kiváltott asthma megelőzésére.” A kérelmező benyújtotta a gyógyszerészeti és klinikai hatásossági és biztonságossági dokumentációt, de néhány tagállam a benyújtott, kizárólag *in vitro* adatok alapján nem tartotta a készítményt engedélyezhetőnek. Komoly kifogások merültek fel, és mivel a minőséggel (*in vitro* egyenértékűség a referenciakészítménnyel) és az elégtelen klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos fő kérdéseket nem lehetett tisztázni, néhány ellenvetéssel élő, érintett tagállam az eljárást a CHMP elé utalta.

Kritikus értékelés

A CHMP egy olyan kérdéslistát fogadott el, amely összefoglalja azon nem tisztázott problémákat, amelyekkel a kérelmezőnek foglalkoznia kell, és amelyeket meg kell indokolnia. A kérelmező CHMP kérdéslistájára adott válaszában értékelése után, a CHMP arra a megállapításra jutott, hogy a bemutatott válaszok nem támasztották alá a kérelmező készítményének összehasonlíthatóságát a referenciakészítménnyel. A részecskeméret-eloszlással kapcsolatos adatok nem teszik lehetővé a tüdőbeli depozíció mintázatának előrejelzését, amely befolyásolja a klinikai hatásosságot és biztonságosságot, továbbá az aerodinamikai részecskeméret-eloszlás jelentősen különbözött a két készítmény esetén. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény nem mutatott elegendő hasonlóságot a referenciakészítménnyel ahhoz, hogy a hatásosság és biztonságosság tekintetében terápiás egyenértékűséget lehessen megállapítani, ezért a CHMP elfogadott egy hét megoldandó kérdést tartalmazó listát, amellyel a kérelmezőnek foglalkoznia kell.

1. kérdés. A kérelmezőnek be kell mutatnia a száraz és páráz körülmények között, valamint a spacerrel (toldalék) végzett részecskeméret-eloszlás in vitro összehasonlító protokollját, amelyben minden releváns információt előre meg kellett határozni, pl. célkitűzés, szükséges mintaméret az egyenértékűség demonstrálására, előre meghatározottan összevont szinteken, egy előre meghatározott elfogadási tartományban, előre meghatározott tételek és előre meghatározott statisztikai módszerek. Hasonlóképpen, a három összehasonlítás zárójelentését is be kell mutatni, amelyben fel vannak tüntetve a vizsgálati dátumok, a nyers adatok és a vizsgálati eredmények, a megfelelő minőségbiztosítási tanúsítvánnyal együtt.

A kérelmező kijelentette, hogy nem hoztak létre protokollt az *in vitro* összehasonlítás előtt, de ehhez előre meghatározott kritériumokat tartalmazó, vállalaton belüli dokumentumokat használtak és a vizsgálati készítménytételeket kibocsátási és stabilitási vizsgálatoknak vetették alá, a minőségellenőrzési részlegtől származó protokollok szerint. A kérelmező vizsgálatra és generikus készítményekre vonatkozó, specifikus protokollokat mutatott be, amelyek demonstrálták, hogy az *in vitro* egyenértékűségi vizsgálat megközelítése egy megtervezett és biztonságos koncepciót követett. Ezenfelül a kérelmező bemutatott egy összevont protokollt, amely visszamenőleg minden különálló protokollt tartalmaz és egy olyan visszamenőlegesen összevont jelentést, amely az összes vonatkozó vizsgálati jelentést tartalmazza, beleértve a nyers adatokat és a vizsgálati eredményeket is.

A CHMP tudomásul vette a kérelmező választát, de úgy ítélte meg, hogy az adatokat nem a klinikai összehasonlításhoz megfelelő módszertani követelmények szerint elemezték. Az elvégzett retrospektív elemzés és az *in vitro* adatokkal kapcsolatos új zárójelentés azt mutatta, hogy a 90%-os KI kívül esett a 15%-os vagy a 20%-os elfogadási tartományon a 0., 1., és 2. szint esetén, míg a 3. szint esetén a 90%-os KI a 20%-os tartományon belül volt, de a 15%-oson kívül. A CHMP nem ért egyet azzal, hogy ez a gyógyszer mennyiség túl kevés ahhoz, hogy fontos legyen és a továbbiakban nem tudja támogatni a kérelmező azon állítását, hogy az 1. szint csak a biztonságossággal függ össze. Az alkalmazott összevonási módszer és a spacer használata valószínűleg elfedi a két készítmény közötti minőségi különbségeket. Következésképpen a CHMP szerint *in vivo* adatok szükségesek a terápiás egyenértékűség megerősítéséhez.

2. kérdés. A kérelmező indoklása nem fogadható el arra vonatkozóan, ahogyan a különböző szintek összevonásra kerültek. A kérelmezőnek indokolnia kell az alábbiakat.

- a. Az egyes szintek összehasonlítása miért nem diszkriminatívabb, hogy ezáltal észlelhetők legyenek azon különbségek az egyes készítmények között, amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak?*
- b. Az 1. szinten deponálódó 6 vagy legfeljebb 8 µm-es részecskék miért csak biztonságossági szempontból kerültek értékelésre?*
- c. A kérelmezőnek ki kell fejtenie, hogy azon részecsketartományok, amelyek a nagy mellkasi konduktív légutakban deponálódnak, miért kerültek összevonásra ahelyett, hogy a lehető legnagyobb pontossággal és precizitással elemezték volna őket, a lehető legnagyobb számú kategóriába (szint) bontva.*

A kérelmező *in vitro* adatokat mutatott be annak demonstrálására, hogy a vizsgálati készítmény és a referenciakészítmény *in vitro* egyenértékű, továbbá megindokolta, az adatok összevonását, beleértve a második összevonást is, az alábbi összevont szinteket alkalmazva. A torok külön (a száj-garatban történő depozíció és az ebből eredő lenyelt mennyiség), 1. összevonás: 0., 1. és 2. szint (nagy, nem belélegezhető részecskék, amelyek a felső légutakban deponálódnak és amelyeket nem lehet figyelmen kívül hagyni azzal az indokkal, hogy klinikailag jelentéktelenek), 2. összevonás: 3., 4. és 5. szint (finomrészecske-adag (fine particle dose – FPD) 1,1 és 4,5 µm között, amelyek a hörgőkben deponálódnak és az *in vivo* hörgőtágító hatásosság, valamint a C_{max} (korai tüdőbeli biológiai hasznosulás) előrejelzői) és 3. összevonás: 6., 7. és szűrőszint (azon nagyon finom részecskékre vonatkozik, amelyek az alveolusokban deponálódnak). A 4,5 µm-nél nagyobb részecskéket a betegek lenyelik, így ezek csak elhanyagolható mértékben járulnak hozzá a korai szisztémás biológiai hasznosuláshoz (azaz C_{max}), valamint a belélegzett szalbutamol legjelentősebb mellékhatásaihoz. A kérelmező azt állította, hogy a bemutatott *in vitro* adatok prediktívek lehetnek a C_{max} -ra vonatkozó farmakokinetikai biológiai egyenértékűsége és a légúti és szisztémás béta-2-adrenoreceptor mediálta csúcsválaszra nézve, amelyet túlnyomóan a tüdőbeli biológiai hasznosulás határoz meg.

a) A kérelmező idézte az EMEA szájon át belélegzett készítményekre (OIP) vonatkozó iránymutatás-tervezetét, amely lehetőséget kínál az Andersen-féle kaszkádimpaktor különböző szintjeinek összevonására. A részecskeméretet tartják az egyik legfontosabb olyan jellemzőnek, amely a légutakban történő depozíciót befolyásolja. Ezt kaszkádimpaktor-mérésekkel lehet meghatározni, de az *in vitro* összehasonlítást impaktorszintenként kell elvégezni, vagy olyan indokoltan összevont szintenként, amelyek a hatásosság és biztonságosság szempontjából relevánsak. A szintek összevonásának oka az, hogy különbséget lehessen tenni a tüdőbeli depozíció szempontjából, továbbá egy berendezéssel, pl. impaktorral végzett részecskeméret-meghatározás információt ad a porlasztott gyógyszer részecskeméretéről és a részecskeméret-eloszlásáról. A tüdőben vagy a tüdő bizonyos területein deponálódó szalbutamol mennyiségének klinikai jelentősége van, ezért az impaktor egyes szintjei olyan bizonyos részecskeméretet vagy mérettartományt jelölnek, amelyek összefüggésben vannak a depozíció helyével. Néhány anyag esetében azonban a klinikai hatásosságot és biztonságosságot nem egy adott szint, hanem egy szinttartomány jelzi, ezért az egyes szintek összehasonlítása nem mutatja ki azokat a különbségeket az egyes készítmények között, amelyek klinikailag jelentősek lennének.

b) A kérelmező figyelembe vette, hogy a $4,7\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb méretű belélegezhető részecskék mennyisége fogja döntően meghatározni a hörgőtágító hatásosságot, különösen a 3./4./5. szintek (azaz $1,1\text{--}4,7\text{ }\mu\text{m}$ -es részecskeméret) esetén, amely összefügg a hörgők azon helyein történő depozícióval, ahol a légúti simaizom béta-2-adrenoreceptorai találhatók. A torok/0./1./2. szinteken impaktált szalbutamol-mennyisége nem belélegezhető (azaz $>4,7\text{ }\mu\text{m}$) és azoknak a nagyobb részecskéknek felelnek meg, amelyek a szájgaratban (toroksínt) és a felső légutakban (0./1./2. szintek) deponálódnak. A farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatok azt mutatták, hogy a szájgaratban deponálódott frakció lenyelése elhanyagolható mértékben járul hozzá a korai szisztémás biológiai hasznosuláshoz, valamint a belélegzett szalbutamol jelentős mellékhatásaihoz, továbbá a szájgaratból történő közvetlen felszívódás is elhanyagolható mértékű.

c) Az egyes szintek összevonása a biztonságosság és hatásosság alapján indokolható, figyelembe véve a szalbutamol sajátosságait és hatásának helyét. A kérelmező szerint a különböző megközelítések eredményeinek összehasonlítása (egyedi 3., 4. és 5. szintek az összevont 3./4./5. szintekkel szemben) azt mutatja, hogy a 3. szint kivételével (a -15% -os határ alatt) mindkét megközelítés összehasonlítható eredményekhez vezet. A 3. szint esetében észlelhető különbség átlagosan $3,27\%$ -kal (azaz $38,17\text{ }\mu\text{g}$) tér el a 3./4./5. szintre vonatkozó összevont finomrészecske-adaghoz képest. Ez a különbség klinikailag valószínűleg nem jelentős és úgy tartják, hogy a két készítmény egyenértékű hörgőtágító választ mutat. A kérelmező arra a megállapításra jutott, hogy a bemutatott *in vivo* vizsgálat alátámasztotta az *in vitro* adatokat, valamint azt, hogy észlelt eltérések klinikai jelentősége elhanyagolható.

A CHMP tudomásul vette a kérelmező álláspontját, de arra a következtetésre jutott, hogy ez túlságosan leegyszerűsíti az összes előállított részecske légző- és emésztőrendszerre gyakorolt hatását, továbbá nehéz meghatározni az egyes szintek biztonságossággal és hatásossággal összefüggő szerepét, valamint az olyan hatásokat, mint például a légzésmintázat, az aeroszol sebessége a légutakba történő belépéskor és az aeroszolcsóva alakja, szintén figyelembe kell venni. Emellett a CHMP nem ért egyet azzal, hogy a $6\text{ }\mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskék nem relevánsak a hatásosság demonstrálásának szempontjából, mivel még az ilyen nagy részecskék is eljuthatnak a perifériás légutakba. A spacer nélkül nyert *in vitro* adatok kisebb hatásosságot mutatnak a 0., 1., 2. és 3. szinteken és hasonlóképpen a 4., 5., 6., 7. és szűrőszinteken, amely hasonló $C_{\max}$ értéket és nagyobb AUC-t (görbe alatti terület) vagy hasonló AUC-t feltételez, amennyiben a 0./1./2. szintek kis mennyisége elhanyagolható volt. Az *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálat megmutatja, hogy a vizsgálati készítmény egyenértékű, de statisztikailag szignifikánsan nagyobb $C_{\max}$ értékkel és rövidebb $T_{\max}$ értékkel rendelkezik, amely azt jelzi, hogy a vizsgálati készítmény perifériás depozíciója valamivel nagyobb. Ebből adódóan a különböző felhőméret/-alak, illetve a légutakban jelenlévő párák környezet lényeges lehet. A párák környezetben végzett *in vitro* vizsgálatok nem mutattak egyenértékűséget, mivel a legkisebb méretű részecskék szintjei esetén külön-külön és összevonás után is nagyobb hatásosságot észleltek

3. kérdés. A kérelmező indoklása az elfogadási tartomány kiterjesztésére vonatkozóan, amely az iránymutatás-tervezetből származik, nem elfogadható. A kérelmezőnek érzékeny klinikai vizsgálatok (lehetőleg a relatív hatékonysággal kapcsolatos vizsgálatok) eredményein alapuló bizonyítékokkal kell alátámasztania azt, hogy a 20% -os különbség nem bír klinikai jelentőséggel.

A kérelmező azt állította, hogy a farmakokinetikai vizsgálatok esetén az egyenértékűséget hagyományos módon demonstrálták úgy, hogy a 90% -os KI-ra egy $\pm 20\%$ -os határt alkalmaztak és ezért ugyanezen határokat az FDP összehasonlításra is alkalmazták annak ellenére, hogy a legutóbbi EMEA iránymutatás $\pm 15\%$ -os határt javasol az *in vitro*, míg $\pm 20\%$ -osat az *in vivo* farmakokinetikai egyenértékűségi vizsgálatok esetén. A kérelmező úgy értékelte, hogy a határok kiterjesztése $\pm 20\%$ -kal indokolt és demonstrálta, hogy a kapott eredmények a 3. szint kivételével mind a $\pm 15\%$ -os tartományba esnek. A legfinomabb részecskék ($<1,1\text{ }\mu\text{m}$) vonatkozó szintek esetén az egyenértékűséget szintén bemutatta, a szűrőszinten történő depozíció kivételével (kívül a $+15\%$ -on, de belül a $+20\%$ -on). Abszolút értelemben, a $\pm 20\%$ -os határon kívülre eső értékek egy olyan elhanyagolható átlagos különbséget képviselnek, amelyek klinikai szempontból nem relevánsak

a potenciálisan megnövekedett szisztémás expozíció tekintetében. Az OIP iránymutatás-tervezet alapján, a kérelmező két farmakokinetikai vizsgálatot kezdett el, amelyeket 800 µg salbutamol egyszeri adagjának beadásával végeztek, egészséges önkéntesekben: a 2007-59-DOS-5 (szisztémás biztonságossági) és a 2007-76-DOS-6 (tüdőbeli depozíciós) vizsgálat. Az időközi elemzés értelmében a tüdőbeli depozíciós vizsgálat során az egyes vizsgálati alanyokban tapasztalható változékonyság kétszer magasabbnak adódott, mint a szisztémás biztonságossági vizsgálat során, amely azt mutatja, hogy a változékonyság növekszik, ha csak a tüdőbeli depozíciót vizsgálják. A kérelmező szerint a 2007-59-DOS-5 vizsgálat eredményei demonstrálták a biológiai egyenértékűséget a belélegzett szalbutamol teljes szisztémás felszívódási sebességének és mértékének tekintetében. A benyújtott 2007-76-DOS-6 vizsgálatból származó szakértői jelentés alapján a kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy „a bemutatott, finomrészcseke-adagra vonatkozó *in vitro* adatok, valamint a tüdőbeli biológiai hasznosulásra vonatkozó *in vivo* adatok, azaz a C_{max} , a 20%-os határokon belül egyértelműen mutatják a terápiás egyenértékűséget mind a légúti, mind a szisztémás béta-2-adrenoreceptorokra vonatkozóan. Továbbá a nagyobb részecskék depozíciójára valamint az össz- (tüdő+bélrendszer) szisztémás biológiai hasznosulásra, azaz az AUC-re vonatkozó *in vitro* adatok igazolják az átfogó szisztémás egyenértékűséget. Ezen adatok alapján a két készítmény egyenértékű terápiás arányt mutat és ezért klinikailag egymással helyettesíthető.”

A CHMP azt állította, hogy az iránymutatás-tervezet egy konzervatívabb megközelítést javasolt az alkalmazott elfogadási tartomány tekintetében, főleg a területen szerzett tapasztalatok hiánya, valamint azon tény miatt, hogy a szintek összevonása elfedheti a vizsgált készítmények közötti különbségeket, amely a jelen készítmény esetében is igaznak bizonyult. A CHMP-nek az volt a véleménye, hogy a biológiai egyenértékűségi vizsgálat (2007-59-DOS-5) demonstrálta az egyenértékűséget a biztonságossági profil tekintetében, ha spacer nélkül alkalmazták a készítményt, továbbá a vizsgálat hasonló C_{max} és T_{max} értékeket mutatott.

4. kérdés. *A spacerrel végzett összehasonlítás nyers adatait, valamint a párák körülmények között mért nyers adatokat és az eredményeket sem mutatták be.*

A kérelmező bemutatta a párák körülmények között nyert adatokat, amelyek egyértelműen megmutatták azt, hogy a szalbutamol-szulfát-részecskék aerodinamikai jellemzői nem változnak meg párák körülmények között. Továbbá, mivel két klinikai vizsgálatot nyújtottak be az *in vivo* egyenértékűség és az *in vitro* adatok megerősítésére, a párák körülmények között nyert *in vitro* eredmények kevésbé fontossá váltak. A kérelmező úgy döntött, hogy további spacerrel végzett vizsgálati adatokat gyűjt, és ezáltal megbízhatóbb információk állnak majd rendelkezésre a részecskeméret-eloszlással kapcsolatban, amikor is az összehasonlított inhalátorokat a nekik megfelelő spacerrel szerelik fel. Az adatok egyértelműen megmutatják, hogy a spacer a nagyméretű részecskék számának jelentős csökkenését okozza a torokban és a finomrészcseke-adagot (<5 µm-es részecskék) növeli, az egyedi impaktorszintek +/- 20%-os határán belül lévő konfidencia-intervallumokkal, a 0. szint kivételével. A kérelmező úgy ítélte meg, hogy az összesített adatok azt demonstrálják, hogy a spacer alkalmazása ugyanolyan magas fokú *in vitro* egyenértékűséget eredményez, mint az inhalátor vizsgálata ezen eszköz nélkül. A CHMP észlelte a kért nyers adatok belefoglalását, de úgy ítélte meg, hogy az eredmények nem demonstrálják a hasonlóságot minden szint esetén, és ezért nehéz volt terápiás egyenértékűségre vonatkozó megállapítást tenni. A CHMP arra kérte a kérelmezőt, hogy egy spacer együttes alkalmazásával végzett farmakokinetikai vizsgálat adatait mutassa be.

5. kérdés. *A kérelmezőnek meg kell indokolnia azt, hogy miért tartja a készítményt egyenértékűnek abban az esetben, amikor a spacerrel végzett részecskeméret-összehasonlítás nem tudja demonstrálni az egyenértékűséget a torok + 0. szint + 1. szint összevonása esetén, a kérelmező kívánalmainak megfelelően, 20%-os elfogadási tartományt alkalmazva, valamint a 2 + 3. szintek összevonása esetén, a kérelmező kívánalmainak megfelelően 15%-os elfogadási tartományt alkalmazva főleg azért, mert a mintaméret ehhez az összehasonlításhoz nem került megfelelően kiszámításra.*

A klinikai spaceres vizsgálatokra vonatkozó további kérdés után, a kérelmező úgy döntött, hogy kiterjeszti a korábban benyújtott, spacer használatával végzett *in vitro* egyenértékűségi vizsgálatot,

amely 7 generikus és 10 referenciátétellel történt (előzőleg kettővel, illetve hárommal került összehasonlításra). Az egyenértékűségi határokat 80 és 125% között határozták meg. Kis részecskedepozícióval és nagy szórással (SD) járó szintek esetén különösen kritikus, hogy a meghatározott határokon belül éri el a konfidencia-intervallumot. Az egyes szintek összehasonlítása azt mutatta, hogy az értékek zöme a $\pm 15\%$ -os határon belül volt (kivéve a 0., 1. és a szűrőszinteket), míg összesítés után, minden érték a $\pm 15\%$ -os határon belülre esett. A finomrészecske-adag arány 1,01-nek adódott, míg a hozzá tartozó konfidencia-intervallum 0,97-1,04 volt. Ennek megfelelően az adatok egyértelműen demonstrálták, hogy a várt spacer-hatás megegyezett a vizsgálati és referenciakészítmény esetén. A kérelmező belefoglalta azon szisztémás biztonságosságot értékelő, összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat eredményeit is, amely demonstrálta az egyenértékűséget, továbbá úgy ítélte meg, hogy a szisztémás biztonságossági vizsgálat során egyenértékűnek bizonyult C_{max} értékek alátámasztják az egyenértékű tüdőbeli biológiai hasznosulásra és egyenértékű tüdőbeli depozícióra vonatkozó előrejelzést. A CHMP tudomásul vette a további adatokat, de továbbra is fenntartja azt az álláspontját, miszerint az összevonási módszer elfedi a vizsgálati készítmények közötti különbségeket, továbbá azt, hogy az alkalmazott spacer csökkentette a nagyobb részecskék mennyiségét és növelte a finomrészecskék mennyiségét. Bár a kérelmező azon állítását jóváhagyták, miszerint a farmakokinetikai biológiai egyenértékűségi vizsgálat demonstrálta a spacer nélküli egyenértékűséget, a CHMP nem támogatja azt a következtetést, hogy spacer használata mellett az adatok ugyanúgy alátámasztanak az egyenértékűséget, ezért a spacerrel végzett farmakokinetikai vizsgálatot kötelezően elvégzendőnek ítélték.

6. kérdés. A kérdéslista 5. kérdésének első része, miszerint „A kérelmezőnek részleteznie kell a készítmény tárolási stabilitására vonatkozó információkat azon vizsgálatok fényében, amelyek megmutatták, hogy az eszköz fejjel lefelé, illetve fekvő helyzetben történő tárolása a legstabilabb” nem került maradéktalanul megválaszolásra, mivel csak az álló és fekvő helyzetben történő tárolással kapcsolatos információk kerültek benyújtásra, a fejjel lefelé fordított helyzettel kapcsolatosak nem. A kérelmezőnek be kell nyújtania ezt az elemzést.

A tárolási stabilitásra vonatkozóan a kérelmező kiegészítette a már benyújtott újratöltési vizsgálatot a fejjel lefelé történt tárolással kapcsolatosan végzett összehasonlító vizsgálat adataival, és azt találta, hogy legfeljebb 7 napos tárolási idő alatt, a generikus készítmény minden vizsgált „puffja” megfelelt az előre meghatározott bejuttatandó adagnak. A szuszpenziós készítmény a tartályba történő nemkívánatos visszaáramlása nem következett be, ha a tartályokat fejjel lefelé, vagy fekvő helyzetben tárolták, de előfordulhat akkor, ha az inhalátort álló helyzetben tárolják. Az összesített eredmények egyértelműen azt jelzik, hogy a referenciakészítménnyel szemben a generikus készítmény nem kevésbé hatékony és a kérelmező úgy ítélte meg, hogy mindkét készítmény teljes mértékben helyettesíthető egymással. A gyógyszerkészítmény fejlesztése során a kérelmező továbbfejlesztette az applikátort megváltoztatva az eszköz alakját azért, hogy a két megadott, előírt tárolási helyzetben legyen tárolható az eszköz. Az applikátor használhatósága nem változott, ezért az aeroszolfelhő és az aerodinamikai részecskeméret-eloszlás sem módosult. A CHMP tudomásul vette az eszköz továbbfejlesztett kialakítását és egyetért a kérelmezővel abban a tekintetben, hogy a kérdés ezzel megoldódott.

7. kérdés. A referencia- és a vizsgálati készítmények összehasonlító vizsgálatának befejezéséhez egy olyan összehasonlító újratöltési vizsgálatot kell végezni, amelyet fekvő helyzetben (0°C-on) történő tárolás után végeznek el (a tartály élettartamának elején és részlegesen kiürült tartállyal), ezzel megerősítve az eszközök hasonló viselkedését, ilyen tárolási feltétel esetén is.

Mint az korábban már említésre került, a kérelmező bemutatta a vizsgálati készítmény kezdeti újratöltési vizsgálatait, amelyek kiegészítésre kerültek a referenciakészítménnyel végzett újratöltési vizsgálattal. Ezek alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy bár az adatok azt jelzik, hogy az MDI helyzetének hatása van a deponált dózisra nézve, ez a hatás mind a vizsgálati, mind a referenciakészítmény esetén kimutatható volt. Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a termékek egymással helyettesíthetőek.

A kérelmező megoldatlan kérdések listájára adott válaszok értékelésének összefoglalása

Összefoglalva, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a kérelmező megoldatlan kérdések listájára adott válaszai lehetővé tették a bizottság számára, hogy megállapítsák azt, hogy a vizsgálati és a referenciakészítmény spacer nélküli használat esetén hasonló, különösen biztonságossági szempontból. Ugyanakkor, a vizsgálati és referenciatermékek közötti egyenértékűség nem került teljes mértékben bizonyításra, bár ezt feloldhatja a jelenleg zajló 2007-76-DOS-6 vizsgálat adatainak elemzés utáni benyújtása. A CHMP két olyan megoldandó kérdéssel is foglalkozott, amelyekre a kérelmezőnek szóbeli meghallgatás során kell magyarázattal szolgálnia.

1. A kérelmezőnek be kell mutatnia olyan *in vivo* egyenértékűségre vonatkozó adatokat, amikor a készítményeket a spacerükkel együtt alkalmazták.
2. A referencia- és a vizsgálati készítmény tüdőbeli depozíciójának összehasonlításával is foglalkozni kell (2007-76-DOS-6 vizsgálat).

A kérelmező a novemberi CHMP ülés során tartott szóbeli meghallgatás alkalmával válaszolt a megoldandó kérdésekre. A kérelmező bemutatta és interpretálta a tüdőbeli depozíciós vizsgálat adatait (2007-76-DOS-6 vizsgálat) és ezen új *in vitro* adatok (spacer nélkül, normális, párás környezetben és spacerrel normális környezetben) arra utalnak, hogy a részecskeméret-eloszlás hasonló a vizsgálati és a referenciakészítmények esetében. A farmakokinetikai biológiai egyenértékűségi vizsgálat továbbá megerősítette, hogy mindkét készítmény azonos szisztémás biztonságossági profillal rendelkezik, mivel a szisztémás koncentrációk tekintetében (AUC és C_{max}) igazolták a biológiai egyenértékűséget. A vizsgálat továbbá közvetetten demonstrálta a megegyező tüdőbeli depozíciót, ám mélyebb tüdőbeli depozíciós tendenciával, amelynek alapját magasabb C_{max} arány és rövidebb T_{max} képezte. A CHMP álláspontja szerint ez a kis különbség várhatóan nem lesz klinikailag jelentős és ezért farmakodinámiai vizsgálat nem válik szükségessé.

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

A CHMP azon az állásponton volt, hogy az összes benyújtott adat alapján, beleértve a tüdőbeli depozíciós vizsgálat (2007-76-DOS-6) adatait is, a vizsgálati és a referenciakészítmény esetén is hasonló részecskeméret-eloszlást lehet kimutatni. A farmakokinetikai biológiai egyenértékűségi vizsgálat megerősítette azt is, hogy a Sabumalin és a referenciakészítmény azonos szisztémás biztonságossági profillal rendelkezik, mivel a szisztémás koncentrációk biológiai egyenértékűségét (AUC és $C_{\max}$) igazolták spacerrel történő alkalmazása esetén, illetve a nélkül is. Összefoglalva, a továbbiakban már nem találtak potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot és a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmények biológiailag egyenértékűek és a haszon/kockázat arány pozitív.

Mivel:

- a CHMP úgy vélte, hogy a hasonló részecskeméret-eloszlás a vizsgálati és a referenciakészítmények esetében bizonyításra került,

- a CHMP úgy vélte, hogy a Sabumalin és a referenciakészítmény ugyanolyan szisztémás biztonságossági profillal rendelkezik, ahogyan ezt a biológiai egyenértékűség a szisztémás koncentrációk (AUC és $C_{\max}$) tekintetében igazolta,

- a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmények biológiailag egyenértékűek és a haszon/kockázat arány pozitív,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek kiadását a Sabumalinra és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet), amelyekre vonatkozóan az érvényes alkalmazási előírásnak, a címkeszövegnek és a betegtájékoztatónak a koordinációs csoport eljárása során véglegesített változata a III. mellékletben szerepel.

III. sz. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verziók.