

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEI TITOLAREI DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Belgio		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Danimarca		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Estonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Finlandia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Germania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Grecia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Ungheria		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	

Italia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Lettonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Lituania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Paesi Bassi		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Norvegia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Polonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	SalbuLEK	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Portogallo		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Slovenia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	

Spagna		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Svezia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Sabumalin	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	
Regno Unito		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dose	Sospensione pressurizzata per inalazione	Uso inalatorio	

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SABUMALIN E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Sabumalin è un inalatore-dosatore per aerosol contenente una sospensione di salbutamolo solfato 100 µg/nebulizzazione ed HFA 134a come propellente. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono state presentate come "domande ibride" ai sensi dell'articolo 10 paragrafo 3 della direttiva 2001/83/CE; nell'UE il prodotto di riferimento è il Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dose, Druckgasinhalation, sospensione, (GlaxoSmithKline). In SE il prodotto di riferimento è Ventoline Evohaler 0,1 mg/dose (GlaxoSmithKline AB). L'indicazione richiesta è "Trattamento sintomatico della broncocostrizione da asma bronchiale, bronchite cronica, malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) ed enfisema. Profilassi dell'asma causato da attività fisica e allergeni." Il richiedente ha presentato una documentazione sull'efficacia e la sicurezza dal punto di vista clinico e farmacologico, tuttavia alcuni Stati membri non hanno ritenuto che il prodotto fosse autorizzabile solo sulla base dei dati *in vitro* presentati. Essendo state sollevate obiezioni di rilievo e siccome i problemi di qualità principali (equivalenza *in vitro* al prodotto di riferimento) e di inadeguatezza degli studi clinici non potevano essere risolti, la procedura è stata deferita al CHMP da alcuni Stati membri interessati e dissenzienti.

Valutazione critica

Il CHMP ha adottato un elenco di domande che sintetizzava una serie di questioni non risolte che andavano affrontate e documentate dal richiedente. Dopo la valutazione della risposta del richiedente all'elenco di domande del CHMP, quest'ultimo ha ritenuto che le risposte fornite non confermassero la similarità del prodotto del richiedente e del prodotto di riferimento. I dati forniti sulla distribuzione dimensionale delle particelle non consentivano di prevedere il *pattern* di deposizione polmonare che influisce sull'efficacia e la sicurezza cliniche e la distribuzione dimensionale delle particelle aerodinamiche era significativamente diversa tra i due prodotti. Il CHMP ha concluso che il medicinale oggetto della domanda non aveva esibito una similarità al medicinale di riferimento sufficiente per poterne stabilire l'equivalenza terapeutica in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ha adottato un elenco di sette questioni non risolte da sottoporre al richiedente.

Domanda 1 - Il richiedente è invitato a fornire il protocollo dei confronti in vitro delle distribuzioni dimensionali delle particelle in condizioni asciutte, in condizioni umide e con distanziatore, con tutti i dati rilevanti previamente specificati, ovvero obiettivo, dimensioni del campione necessarie per dimostrare l'equivalenza dei raggruppamenti predefiniti degli stadi all'interno di un intervallo prespecificato di accettabilità, lotti prespecificati e metodi statistici prespecificati. Analogamente va fornita la relazione finale sui tre confronti con l'indicazione delle date degli studi, dei dati grezzi e dei risultati degli studi unitamente al certificato di QA corrispondente.

Il richiedente ha dichiarato che prima del confronto *in vitro* non era stato stabilito alcun protocollo ma che sono stati utilizzati documenti interni con criteri prespecificati e che lotti del medicinale in esame sono stati sottoposti a prove di rilascio e stabilità conformemente ai protocolli dell'ufficio "controllo qualità". Il richiedente ha fornito i protocolli individuali per ciascuna questione specifica per il medicinale in esame e quello generico, che attestano che il metodo utilizzato per dimostrare l'equivalenza *in vitro* era ben pianificato e solido. Inoltre il richiedente ha fornito un protocollo finale consolidato costituito da tutti i singoli protocolli combinati retrospettivamente nonché una relazione combinata retrospettivamente di tutte le relazioni di studio corrispondenti comprendenti dati grezzi e risultati degli studi.

Il CHMP ha preso atto della risposta del richiedente ritenendo tuttavia che i dati non fossero stati analizzati in base ai requisiti metodologici per i confronti clinici. Il nuovo protocollo formale dell'analisi retrospettiva effettuata e la nuova relazione finale sui dati *in vitro* indicavano che l'IC al

90% permaneva al di fuori dell'intervallo di accettabilità del 15% o 20% per lo stadio 0, stadio 1 e stadio 2 e rientrava nell'IC del 20% ma non nell'IC del 15% per lo stadio 3. Il CHMP non ha concordato sul fatto che tale quantità di farmaco sia troppo piccola per avere rilevanza e inoltre non ha potuto confermare quanto asserito dal richiedente, secondo il quale lo stadio 1 si riferirebbe solo alla sicurezza. È probabile che il metodo di raggruppamento usato e l'aggiunta del distanziatore nascondano delle differenze qualitative tra i due medicinali. Pertanto il CHMP ha ritenuto che per confermare l'equivalenza terapeutica fossero necessari dati *in vivo*.

Domanda 2 - La giustificazione del richiedente per il raggruppamento scelto degli stadi non è accettabile. Il richiedente è invitato a giustificare quanto segue:

- a. Perché il confronto di tutti i singoli stadi non avrebbe maggiore valore discriminante per rilevare eventuali differenze tra le formulazioni che potrebbero avere rilevanza clinica.*
- b. Perché le particelle di 6 μm o fino a 8 μm , che si depositano nello stadio 1, vengono prese in considerazione solo per la sicurezza.*
- c. Il richiedente viene invitato ad illustrare perché gli intervalli di particelle che si depositano nelle grandi vie aeree intratoraciche vengono raggruppati invece di essere studiati con la massima accuratezza e precisione nel maggior numero possibile di categorie (stadi).*

Il richiedente ha fornito dati *in vitro* per dimostrare l'equivalenza *in vitro* tra il medicinale in esame e quello di riferimento e ha prodotto giustificazioni per il raggruppamento dei dati con un secondo raggruppamento che usa i seguenti stadi riuniti: gola separatamente (deposizione orofaringea e pertanto dose deglutita), raggruppamento 1: stadio 0, 1 e 2 (particelle grandi non respirabili depositate nelle alte vie aeree, trascurabili come clinicamente insignificanti), raggruppamento 2: stadi 3, 4 e 5 (dose di particelle fini (FPD) comprese tra 1,1 e 4,5 μm , depositate sui bronchi e predittive dell'efficacia broncodilatatoria *in vivo* e di C_{max} (rapida biodisponibilità polmonare)) e raggruppamento 3: stadio 6, 7 e "filtro" (corrisponde alle particelle extrafini depositate negli alveoli). Le particelle $>4,5 \mu\text{m}$ vengono deglutite e contribuiscono, in quantità trascurabile, alla rapida biodisponibilità sistemica (espressa come C_{max}) e agli eventi avversi di picco del salbutamolo inalato. Il richiedente ha affermato che i dati *in vitro* presentati possono essere predittivi di bioequivalenza farmacocinetica per quanto riguarda C_{max} e le risposte di picco nelle vie aeree e sistemiche mediate dal recettore beta-2 adrenergico, determinate principalmente dalla biodisponibilità polmonare.

a) Il richiedente ha citato la versione preliminare delle linee guida dell'EMA sui medicinali per inalazione orale (OIP) che dà la possibilità di raggruppare vari stadi dell'impattore a cascata di Andersen. Le dimensioni delle particelle sono considerate una delle caratteristiche più significative che influiscono sulla deposizione nel tratto respiratorio e possono essere determinate tramite misurazioni effettuate con l'impattore a cascata, sebbene il confronto *in vitro* debba essere effettuato per stadi di impattore o per stadi raggruppati giustificati che siano rilevanti per l'efficacia e la sicurezza. Il motivo del raggruppamento degli stadi è di consentire di discriminare in termini di deposizione polmonare e la misurazione dimensionale delle particelle effettuata con uno strumento come l'impattore costituisce un modo per ottenere informazioni dimensionali sulle particelle del farmaco nebulizzato e sulla distribuzione dimensionale delle particelle. La quantità di salbutamolo che si deposita nel polmone o in determinati distretti del polmone ha rilevanza clinica e pertanto i singoli stadi dell'impattore rappresentano una certa dimensione o un certo intervallo dimensionale di particelle correlabile al sito di deposizione. Tuttavia per alcune sostanze l'efficacia e la sicurezza cliniche non sono rappresentate da uno stadio specifico ma da un intervallo di stadi e pertanto il confronto dei singoli stadi non può rilevare differenze tra formulazioni che possono avere rilevanza clinica.

b) Il richiedente ha in effetti ritenuto che sia la quantità di particelle respirabili $<4,7 \mu\text{m}$ che in ultima analisi determina l'efficacia broncodilatatoria, in particolare per gli stadi 3/4/5 (ovvero particelle di 1,1-4,7 μm) che corrispondono alla deposizione bronchiale in cui si trovano i recettori beta-2 adrenergici della muscolatura liscia delle vie aeree. La quantità di salbutamolo che va ad impattare negli stadi comprendenti gola/0/1/2 non è respirabile (ovvero $>4,7 \mu\text{m}$) e corrisponderà alle particelle più grandi che si depositano nell'orofaringe (stadio gola) e nelle alte vie aeree (stadi 0/1/2). Gli studi

sulla farmacocinetica e la farmacodinamica hanno mostrato che la frazione deglutita delle deposizioni orofaringee contribuisce in misura trascurabile alla rapida biodisponibilità sistemica e agli effetti avversi di picco del salbutamolo inalato e che nell'orofaringe si verifica un assorbimento diretto trascurabile.

c) Il raggruppamento degli stadi è giustificato in base alla sicurezza e all'efficacia, tenendo conto delle particolarità del salbutamolo e della sua sede di azione. Secondo il richiedente, un confronto dei risultati dei diversi metodi (stadi 3, 4 e 5 singoli contro stadi 3/4/5 raggruppati) dimostra che, con l'eccezione dello stadio 3 (che è sotto il limite del -15%), entrambi i metodi portano a risultati confrontabili. La differenza relativa allo stadio 3 è pari ad una differenza media di appena il 3,27% (ovvero 38,17 µg) della dose raggruppata di particelle fini per gli stadi 3/4/5. Tale differenza non dovrebbe avere rilevanza clinica e pertanto si ritiene che i due medicinali esibiscano una risposta broncodilatatoria equivalente. Il richiedente ha concluso che i dati *in vitro* e la trascurabile rilevanza clinica delle differenze riscontrate sono suffragate dallo studio *in vivo* fornito.

Il CHMP ha preso atto della posizione del richiedente ritenendo tuttavia che essa semplifichi eccessivamente l'effetto di tutte le particelle generate sul tratto respiratorio e alimentare e che sia difficile definire il ruolo dei singoli stadi in termini di sicurezza ed efficacia, di effetti come differenze nei *pattern* respiratori e della velocità della nebulizzazione nella penetrazione delle vie aeree e che occorra tener conto della forma della nube generata. Inoltre il CHMP non è d'accordo sul fatto che le particelle superiori ai 6 µm non sarebbero rilevanti per la dimostrazione dell'efficacia dato che anche particelle così grandi possono entrare nelle vie aeree periferiche. I dati *in vitro* senza distanziatore suggeriscono un'inferiorità negli stadi 0, 1, 2 e 3 e una similarità negli stadi 4, 5, 6, 7 e nello stadio "filtro", il che suggerisce un C_{max} simile e un'AUC superiore, oppure simile qualora la ridotta quantità negli stadi 0/1/2 fosse trascurabile. Lo studio sulla bioequivalenza *in vivo* evidenzia per il medicinale in esame una superiorità equivalente ma statisticamente significativa del C_{max} e un T_{max} più breve, il che indica una deposizione periferica leggermente superiore del medicinale in esame. Pertanto le differenze della nube in termini di forma e dimensioni oppure l'ambiente umido presente nell'albero respiratorio possono svolgere un ruolo rilevante. I test condotti *in vitro* e ambiente umido evidenziano una non equivalenza dovuta alla superiorità negli stadi con le particelle più fini, sia separatamente sia dopo raggruppamento.

Domanda 3 - La giustificazione del richiedente per ampliare l'intervallo di accettabilità ricavato dalla versione preliminare delle linee guida non è accettabile. Il richiedente è invitato a provare tramite studi clinici sensibili (di preferenza studi sulla potenza relativa) che una differenza del 20% sarebbe priva di rilevanza clinica.

Il richiedente ha affermato che negli studi sulla farmacocinetica l'equivalenza viene convenzionalmente dimostrata applicando un limite di +/-20% per l'IC al 90% e pertanto applica tali limiti al confronto FDP, nonostante il recente documento orientativo dell'EMA raccomandi limiti di +/-15% per l'equivalenza *in vitro* e di +/-20% per l'equivalenza farmacocinetica *in vivo*. Il richiedente ha ritenuto che l'ampliamento dei limiti a +/-20% sia giustificabile e ha dimostrato che i risultati ottenuti ricadono all'interno dell'intervallo +/-15%, tranne che per lo stadio 3. L'equivalenza è stata dimostrata anche per gli stadi che si riferiscono alle particelle extrafini (<1,1 µm), tranne che per la deposizione nello stadio "filtro" (che non rientra nel limite del +15% ma rientra nel limite del +20%). In termini assoluti i valori che non rientrano nel limite del +/-20% rappresentano una differenza media trascurabile e clinicamente irrilevante nel contesto di un generale potenziale aumento dell'esposizione sistemica. Sulla base della bozza della linea guida sugli OIP, il richiedente ha avviato due studi farmacocinetici, che prevedono entrambi una monosomministrazione di 800 µg di salbutamolo a volontari sani: gli studi 2007-59-DOS-5 (sulla sicurezza sistemica) e 2007-76-DOS-6 (sulla deposizione polmonare). Come osservato nell'analisi provvisoria, la variabilità intraindividuale dello studio sulla deposizione polmonare è circa doppia rispetto a quella dello studio sulla sicurezza sistemica, il che dimostra che la variabilità aumenta se viene valutata solo la deposizione polmonare. Il richiedente ha ritenuto che i risultati dello studio 2007-59-DOS-5 dimostrino una bioequivalenza in termini di tasso e misura dell'assorbimento sistemico totale del salbutamolo inalato. In base alla relazione di esperti presentata sullo studio 2007-76-DOS-6, il richiedente ha concluso che "i dati in

vitro presentati relativi alla dose di particelle fini e i dati *in vivo* relativi alla biodisponibilità polmonare espressa come C_{max} indicano chiaramente l'esistenza di un'equivalenza terapeutica entro i limiti del 20% per gli effetti di picco sia delle vie aeree sia sistemici mediati dai recettori beta-2 adrenergici. Inoltre i dati *in vitro* relativi alla deposizione di particelle più grandi assieme alla biodisponibilità sistemica totale (polmoni+intestino) espressa dall'AUC portano prove di un'equivalenza sistemica complessiva. Sulla base di tali dati si ritiene che le due formulazioni abbiano un rapporto terapeutico equivalente e che siano clinicamente intercambiabili".

Il CHMP ha affermato che la bozza di linea guida proponeva un metodo più prudente per l'intervallo di accettabilità applicato principalmente a causa della mancanza di esperienza in tale settore e al fatto che il raggruppamento può nascondere eventuali differenze tra i medicinali valutati, come nel caso del medicinale in esame. Il CHMP era del parere che lo studio di bioequivalenza (2207-59-DOS-5) dimostrasse l'equivalenza del profilo di sicurezza del medicinale se usato senza distanziatore nonché valori di C_{max} e T_{max} simili.

Domanda 4 - Non sono stati forniti i dati grezzi del confronto con il distanziatore e non sono stati forniti e illustrati né i dati grezzi né i risultati in condizioni umide.

Il richiedente ha fornito dati grezzi ottenuti in condizioni umide che dimostrano chiaramente che le caratteristiche aerodinamiche delle particelle di salbutamolo solfato non cambiano in condizioni umide. Inoltre, siccome vengono presentati due studi clinici a dimostrazione dell'equivalenza *in vivo* e a conferma dei dati *in vitro*, diminuisce l'importanza dei risultati ottenuti *in vitro* in condizioni umide. Il richiedente ha inoltre deciso di produrre ulteriori dati sul distanziatore al fine di ottenere informazioni maggiormente affidabili sulla distribuzione dimensionale delle particelle quando sugli inalatori di confronto vengono montati i rispettivi distanziatori. I dati indicano chiaramente che il distanziatore induce una significativa deplezione delle particelle più grandi nella gola e un aumento della dose di particelle fini ($< 5 \mu m$), con intervalli di confidenza dei singoli stadi di impattore che rientrano nel limite del $\pm 20\%$, tranne lo stadio 0. Il richiedente ha ritenuto che complessivamente i dati dimostrino che l'uso del distanziatore porta alla stessa elevata equivalenza *in vitro* che si ha testando l'inalatore senza distanziatore. Il CHMP ha preso atto dell'inclusione dei dati grezzi richiesti ma ha ritenuto che i risultati non dimostrassero una similarità in tutti gli stadi e che fosse pertanto difficile concludere a favore di un'equivalenza terapeutica. Il CHMP ha chiesto al richiedente di fornire i dati di uno studio sulla farmacocinetica con concomitante uso del distanziatore.

Domanda 5 - Il richiedente è invitato a giustificare perché il medicinale sia considerato equivalente se il confronto dimensionale delle particelle effettuato con distanziatore non è in grado di dimostrare l'equivalenza del raggruppamento gola + stadio 0 + stadio 1, raggruppati come scelto dal richiedente con intervallo di accettabilità del 20%, e del raggruppamento degli stadi 2 e 3, come scelto dal richiedente, con intervallo di accettabilità del 15%, principalmente in quanto le dimensioni del campione per questo confronto non sono state calcolate in modo appropriato.

A seguito di un'ulteriore richiesta di studi clinici sul distanziatore, il richiedente ha deciso di ampliare lo studio precedentemente presentato sull'equivalenza *in vitro* con distanziatore, includendo 7 lotti generici e 10 lotti di riferimento (rispetto ai precedenti 2 e 3). I limiti di equivalenza sono stati fissati a 80-125%. Per gli stadi con una ridotta deposizione di particelle e una deviazione standard relativamente elevata è particolarmente importante raggiungere un intervallo di confidenza che rientri nei limiti definiti. Il confronto tra stadi singoli ha rivelato che la maggior parte dei valori rientrava nell'intervallo del $\pm 15\%$ (tranne i valori degli stadi 0, 1 e "filtro") e dopo il raggruppamento tutti i valori rientravano nell'intervallo del $\pm 15\%$. Il rapporto della dose di particelle fini era di 1,01 e l'intervallo di confidenza corrispondente era compreso tra 0,97-1,04; pertanto i dati dimostrano chiaramente che il previsto effetto del distanziatore è identico nel medicinale in esame e in quello di riferimento. Il richiedente ha inoltre accluso i risultati di uno studio comparativo sulla farmacocinetica in cui si valuta la sicurezza sistemica che dimostra che c'è equivalenza e ha ritenuto che l'equivalenza dei valori di C_{max} emersi nello studio sulla sicurezza sistemica conforti la previsione di una biodisponibilità polmonare equivalente e di una deposizione polmonare equivalente. Il CHMP ha preso atto degli ulteriori dati ma rimane del parere che il metodo di raggruppamento nasconda le

differenze tra i medicinali in esame e che inoltre il distanziatore utilizzato faccia diminuire la quantità delle particelle più grandi e aumentare la quantità delle particelle fini. Pur concordando con quanto sostenuto dal richiedente, ovvero che lo studio sulla bioequivalenza farmacocinetica dimostra l'equivalenza senza distanziatore, il CHMP non condivide l'ipotesi che i dati relativi all'uso del distanziatore fornirebbero le stesse prove di equivalenza e pertanto ha ritenuto irrinunciabile uno studio sulla farmacocinetica con distanziatore.

Domanda 6 - La prima parte della domanda 5 dell'elenco di domande, "Il richiedente viene invitato ad illustrare la stabilità di conservazione del medicinale alla luce degli studi che dimostrano che esso è più stabile se conservato capovolto o disteso", non ha ricevuto una risposta completa, essendosi questa limitata solo alla posizione dritta e distesa ma non a quella capovolta. Il richiedente viene invitato ad illustrarla.

Per quanto riguarda la stabilità di conservazione il richiedente ha integrato lo studio già presentato sulla riattivazione (*repriming*) dell'erogatore con dati comparativi riferiti alla conservazione in posizione capovolta, rilevando che tutte le erogazioni studiate del medicinale generico sono conformi alla dose erogata specificata per un periodo di conservazione massimo di 7 giorni. Il riflusso indesiderato della sospensione nella bomboletta non si verifica se il contenitore viene conservato in posizione capovolta o distesa ma può tuttavia verificarsi se l'inalatore viene conservato in posizione dritta. Complessivamente i risultati forniti indicano chiaramente la non inferiorità del medicinale generico rispetto a quello di riferimento e il richiedente ha ritenuto entrambi i medicinali completamente intercambiabili. Nel corso dello sviluppo del farmaco il richiedente ha ottimizzato l'applicatore, modificando la forma del dispositivo in modo da consentirne la conservazione nelle due posizioni indicate necessarie. Ciò non ha effetti sulla funzionalità dell'applicatore e pertanto la nube di aerosol e la distribuzione dimensionale delle particelle aerodinamiche non cambiano. Il CHMP ha riconosciuto il miglioramento progettuale del dispositivo accettando la risposta del richiedente e ha pertanto ritenuto risolta la questione.

Domanda 7 - Al fine di ultimare lo studio comparativo tra il medicinale di riferimento e quello in esame, va condotto uno studio comparativo sulla riattivazione dell'erogatore dopo conservazione in posizione distesa a 0 °C (stadio iniziale della vita della bomboletta e bomboletta parzialmente vuota) in modo da confermare la similarità di comportamento.

Come indicato in precedenza il richiedente ha fornito inizialmente studi sulla riattivazione dell'erogatore del medicinale in esame, successivamente integrati da uno studio sulla riattivazione del medicinale di riferimento; il CHMP ha ritenuto che, sebbene i dati dimostrino gli effetti della posizione dell'inalatore-dosatore sulla dose depositata, tale effetto è osservabile sia nel medicinale in esame che in quello di riferimento. Pertanto il CHMP ha concluso che i medicinali sono da considerare intercambiabili.

Conclusione della valutazione della risposta del richiedente all'elenco di questioni non risolte

In conclusione il CHMP ha ritenuto che le risposte del richiedente all'elenco delle questioni non risolte consentissero al comitato di concludere che il medicinale in esame e quello di riferimento sono simili se usati senza distanziatore sotto il profilo della sicurezza. Tuttavia l'equivalenza tra il medicinale in esame e quello di riferimento non è ancora stata pienamente dimostrata, anche se ciò può avvenire presentando un'analisi dei dati dello studio in corso 2007-76-DOS-6, pertanto il CHMP ha indicato due questioni non risolte che il richiedente doveva affrontare in occasione della spiegazione orale:

1. Il richiedente deve dimostrare l'equivalenza *in vivo* se si usano i medicinali con i rispettivi distanziatori.
2. Va effettuato un confronto tra la deposizione polmonare del medicinale in esame e di quello di riferimento (studio 2007-76-DOS-6).

Il richiedente ha risposto alle questioni non risolte nel corso della spiegazione orale tenutasi durante la riunione del CHMP di novembre. Il richiedente ha presentato e interpretato i dati dello studio sulla deposizione polmonare (2007-76-DOS-6) e tali nuovi dati *in vitro* (senza distanziatore in ambiente normale e umido e con distanziatore in ambiente normale) suggeriscono una distribuzione dimensionale delle particelle simile tra il medicinale in esame e quello di riferimento. Lo studio sulla bioequivalenza farmacocinetica ha inoltre confermato che entrambi i medicinali hanno lo stesso profilo di sicurezza sistemica essendo stata dimostrata la bioequivalenza dei livelli sistemici (AUC e C_{max}). Inoltre lo studio ha dimostrato indirettamente la stessa deposizione polmonare, con una tendenza ad una deposizione più profonda correlata ad un rapporto maggiore di C_{max} e ad un T_{max} più breve. Il CHMP è del parere che tale piccola differenza non dovrebbe essere clinicamente significativa e pertanto non appare necessario uno studio sulla farmacodinamica.

MOTIVAZIONI PER UN PARERE FAVOREVOLE

Il CHMP era del parere che, sulla base della totalità dei dati presentati, compresi quelli dello studio sulla deposizione polmonare (2007-76-DOS-6), fosse stata dimostrata una distribuzione dimensionale delle particelle simile tra medicinale in esame e di riferimento. I dati sulla bioequivalenza farmacocinetica hanno inoltre confermato che Sabumalin e il medicinale di riferimento possiedono lo stesso profilo di sicurezza sistemica in quanto è stata dimostrata la bioequivalenza dei livelli sistemici (AUC e Cmax), con e senza distanziatore. In conclusione non era più ravvisabile un potenziale grave rischio per la salute pubblica e il CHMP ha concluso che i medicinali sono bioequivalenti e che il rapporto rischi/benefici è favorevole.

Considerato che:

- il CHMP ha ritenuto dimostrata una distribuzione dimensionale delle particelle simile tra medicinale in esame e di riferimento;
- il CHMP ha ritenuto che Sabumalin e il medicinale di riferimento possiedano lo stesso profilo di sicurezza sistemica, come dimostrato dalla bioequivalenza dei livelli sistemici (AUC e Cmax);
- il CHMP ha concluso che i medicinali sono bioequivalenti e che il rapporto rischi/benefici è favorevole,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come previsto nell'allegato III per Sabumalin e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo conformi alla norma sono le versioni finali concordate nel corso della procedura del Gruppo di coordinamento.