

I PRIEDAS

**MEDICININIŲ PRODUKTŲ PAVADINIMŲ SĄRAŠAS, FARMACINĖ FORMA IR STIPRUMAS,
NAUDOJIMO BŪDAS, ŠALYSE NARĖSE ESANTYS PAREIŠKĖJAI**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Belgija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Danija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Estija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Suomija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Vokietija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Graikija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Vengrija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100 µg tûlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	
Italija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dozėje	Suslëgta inhaliacinë suspensija	Inhaliuoti	

		Vokietija	pressurizzata per				
Latvija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Lietuva		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Nyderlandai		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz aērosol 100 µg/dosis, aērosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Norvegija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Lenkija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	SalbuLEK	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Portugaliija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	
Slovēnija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/dozēje	Suslēgta inhaliacinē suspensija	Inhaliuoti	

Ispanija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dozėje	Suslėgta inhaliacinė suspensija	Inhaliuoti	
Švedija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Sabumalin	100 µg/dozėje	Suslėgta inhaliacinė suspensija	Inhaliuoti	
Jungtinė Karalystė		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vokietija	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dozėje	Suslėgta inhaliacinė suspensija	Inhaliuoti	

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

SABUMALIN IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (ŽIŪRĖTI I PRIEDĄ)

Sabumalin yra dozuotas aerozolio inhaliatorius, kurį sudaro 100 µg dozės salbutamolio sulfato suspensija ir HFA 134a, veikiantis kaip propelentas. Rinkodaros teisės paraiška buvo pateikta kaip mišri paraiška pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 punktą, o kontrolinis ES preparatas yra Sultanol Dosier-Aerosol (100 µg dozė), Druckgasinhalation, suspensija (GlaxoSmithKline). SE kontrolinis preparatas yra Ventoline Evohaler (0,1 mg dozė) (GlaxoSmithKline AB). Prašoma indikacija yra „Simptominis bronchų astmos, lėtinio bronchito, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) ir emfizemos sukeltos bronchokonstrikcijos gydymas. Fizinio krūvio ir alergenų sukeltos astmos profilaktika.“ Pareiškėjas pateikė farmakologinio ir klinikinio veiksmingumo bei saugumo dokumentus, tačiau keletas valstybių narių nemanė, kad preparatą galima patvirtinti tik pagal pateiktus *in vitro* duomenis. Esminių prieštaravimų kilo ir dėl to, kad negalima išspręsti pagrindinio klausimo dėl kokybės (ekvivalentiškumas *in vitro* su kontroliniu preparatu) ir klinikinių tyrimų nepakankamumo, tad klausimo nagrinėjimą prieštaraujančios valstybės narės perdavė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Kritinis vertinimas

CHMP priėmė klausimų sąrašą, apibendrinęs daugelį neišspręstų klausimų, kuriuos pareiškėjas turėtų pagrįsti. Po pareiškėjo atsakymo į klausimus CHMP išreiškė nuomonę, kad jie neįrodo pareiškėjo preparato palyginamumo su kontroliniu preparatu. Pateikti duomenys apie dalelių dydžio pasiskirstymą neleidžia numatyti kaupimosi plaučiuose, lemiančio klinikinį veiksmingumą ir saugumą, taip pat abiejų preparatų aerodinaminių dalelių dydžio pasiskirstymas labai skyrėsi. CHMP padarė išvadą, jog pakankamas naudoto preparato panašumas su kontroliniu preparatu ir terapinis veiksmingumo ir saugumo ekvivalentiškumas neįrodytas, todėl buvo priimtas septynių neišspręstų klausimų sąrašas, skirtas pareiškėjui.

1 klausimas: pareiškėjas turėtų pateikti dalelių dydžio pasiskirstymo sausomis, drėgnomis sąlygomis ir naudojant su tarpine palyginimo in vitro protokolą, kuriame visa susijusi informacija turėtų būti iš anksto smulkiai apibūdinta, pvz., tikslas, reikiamo dydžio imtis, kurios reikia ekvivalentiškumui įrodyti laikantis iš anksto nustatytos etapų visumos ir iš anksto nustatytų priimtinių ribų, tai turi būti atlikta iš anksto nustatytomis serijomis ir nustatytais statistiniais metodais. Panašiai turi būti pateikta galutinė trijų palyginimų ataskaita, kurioje būtų nurodomi tyrimų duomenys, neapdoroti duomenys ir tyrimų rezultatai pagal atitinkamą kokybės sertifikatą.

Pareiškėjas nurodė, kad prieš palyginimą *in vitro* nebuvo priimtas joks protokolai, tačiau buvo naudojami vidiniai nustatytų kriterijų dokumentai ir tiriamas preparato serijų atsipalaidavimas ir stabilumas pagal protokolus iš kokybės kontrolės departamento. Pareiškėjas pateikė vieno leidimo specialius tiriamųjų ir patentuotų preparatų protokolus, kuriuose nurodoma, kad buvo taikomas suplanuotas ir pagrįstas *in vitro* ekvivalentiškumo įrodymo metodas. Be to, pareiškėjas pateikė jungtinį galutinį protokolą, kurį sudarė visi atskiri retrospektyviai suderinti protokolai, ir retrospektyviai suderintą ataskaitą iš visų atitinkamų tyrimų ataskaitų, įskaitant neapdorotus duomenis ir tyrimo rezultatus.

CHMP priėmė pareiškėjo atsakymą, tačiau laikėsi nuomonės, kad duomenys nebuvo analizuojami pagal metodinius klinikinio lyginimo reikalavimus. Naujas atliktos retrospektyvinės analizės oficialusis protokolai ir nauja galutinė ataskaita apie *in vitro* duomenis rodo, kad 90 % pasitikėjimo intervalas liko priimtinių 15 % ar 20 % ribų 0, 1 ir 2 stadijoje ir 20 % pasitikėjimo intervalo ribų, tačiau viršijo 15 % pasitikėjimo intervalo ribas 3 stadijos 90 % pasitikėjimo intervalui. CHMP nesutiko, jog šis vaisto kiekis yra per mažas, kad būtų svarbus, ir nepritarė pareiškėjo tvirtinimui, kad 1 stadija

susijusi tik su saugumu. Atrodo, kad naudojamu sujungimo metodu ir tarpinės pridėjimu maskuojami dviejų preparatų kokybės skirtumai. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad būtini *in vivo* duomenys terapiniam ekvivalentiškumui patvirtinti.

2 klausimas: pareiškėjo pasirinktų stadijų sujungimų pagrindimas nepriimtinas. Pareiškėjas turėtų paaiškinti:

a. Kodėl visų atskirų stadijų palyginimas nėra labiau skiriamasis, kad būtų galima nustatyti skirtumus tarp preparato formuluočių, kurios gali būti kliniškai reikšmingos.

b. Kodėl 6 µm ir 8 µm dydžio dalelės, kurios atsiranda 1 stadijoje, buvo tiriamos tik dėl saugumo.

c. Pareiškėjas turėtų aptarti, kodėl dalelių, atsidedančių stambiuose laidžiuose intratorakaliniuose kvėpavimo takuose, ribos yra sujungtos užuot ištyrus juos didžiausiu kruopštumu ir tikslumu su didžiausiu galimų kategorijų (stadijų) skaičiumi.

Pareiškėjas pateikė *in vitro* duomenis, kuriais rodomas tiriamojo ir kontrolinio preparato *in vitro* ekvivalentiškumas, ir pateikė duomenų sujungimo pagrindimą, įskaitant antrą sujungimą naudojant šias sugrupuotas stadijas: gerklė atskirai (orofaringinis kaupimasis ir todėl praryta dozė), 1 sujungimas: 0, 1 ir 2 stadija (didelės neįkvėpiamos viršutinėje kvėpavimo takų dalyje nusėdusios dalelės, kurių galima nepaisyti kaip kliniškai nereikšmingų); 2 sujungimas: 3, 4 ir 5 stadija (smulkios dozės dalelės tarp 1,1 ir 4,5 µm, nusėdusios ant bronchų ir nusakančios *in vivo* bronchus plečiantį poveikį ir maksimalią koncentraciją (ankstyvas plaučių bioekvivalentiškumas); 3 sujungimas: 6, 7 stadija ir filtras (atspindi ypač smulkias daleles, nusėdusias alveolėse). > 4,5 µm dydžio dalelės yra praryjamos ir nedideliu mastu prisideda prie ankstyvo įkvėpto salbutamolio sisteminio biologinio įsisavinamumo (kaip maksimali koncentracija) ir didžiausio nepageidaujamo poveikio. Pareiškėjas nurodė, kad pateikti *in vitro* duomenys gali būti prognozuojami farmakokinetikos bioekvivalentiškumo maksimalios koncentracijos ir didžiausio kvėpavimo takų ir sisteminių beta 2 adrenoreceptorių atsako, kurį daugiausiai nulemia biologinis įsisavinamumas plaučiuose, duomenys.

a) Pareiškėjas rėmėsi EMEA rekomendacijų dėl per burną įkvėpiamų preparatų (OIP) projektu, kuriame nurodoma galimybė sujungti skirtingas Andersen Kaskados impaktoriaus stadijas. Dalelių dydis laikomas vienu iš svarbiausių veiksnių, kurie lemia nusėdimą kvėpavimo takuose, ir jį galima nustatyti kaskadinių impaktorių matavimais, bet *in vitro* palyginimą reikėtų atlikti lemiančių veiksnių stadijoje ar suskirstyti į sugrupuotas stadijas, kurios susijusios su veiksmingumu ir saugumu. Stadijų sujungimo priežastis – kad būtų galima atskirti nusėdusias plaučiuose daleles ir išmatuoti dalelių dydį instrumentu, pvz., impaktoriumi, ir taip gauti informacijos apie aerozolinio vaisto dalelių dydį ir dalelių dydžio pasiskirstymą. Salbutamolio kiekis, nusėdantis plaučiuose ar tam tikrose plaučių srityse, yra kliniškai reikšmingas ir todėl atskira impaktoriaus stadija atspindi tam tikrą dalelių dydį ar dydžio ribas, kurios susijusios su nusėdimo vieta. Tačiau kai kurių medžiagų klininis veiksmingumas ir saugumas nebuvo pateiktas tam tikrai stadijai, o stadijų riboms, todėl atskirų stadijų palyginimu negalima nustatyti skirtumų tarp formuluočių, kurios gali būti kliniškai reikšmingos.

b) Pareiškėjas turi įsidėmėti, kad <4,7 µm įkvėpiamų dalelių kiekis galiausiai sukels bronchodilatacinį poveikį, ypač 3 / 4 / 5 stadijai (t. y. 1,1–4,7 µm dalelių dydžio), o tai lems nusėdimą bronchuose, kur yra kvėpavimo takų lygiųjų raumenų beta 2 adrenoreceptorių. Salbutamolio kiekis, susmulkintas apimant gerklės/0/1/2 stadijas, yra neįkvėpiamas (t. y. > 4,7 µm) ir atitiks didžiausias daleles, nusėdusias burnoje ir ryklėje (gerklės stadija) ir viršutiniuose kvėpavimo takuose (0/1/2 stadijos). Farmakokinetiniuose ir farmakodinaminiuose tyrimuose įrodyta, kad iš burnos ir gerklės nuryta dalelių dalis nereikšmingai prisideda prie ankstyvo sisteminio biologinio įsisavinamumo ir didžiausio nepageidaujamo įkvėpiamo salbutamolio poveikio ir kad yra tik nežymi tiesioginė absorbcija iš burnos ir ryklės.

c) Stadijų sujungimas yra pateisinamas saugumu ir veiksmingumu, atsižvelgiant į salbutamolio daleles ir jo veikimo vietą. Anot pareiškėjo, rezultatų palyginimas skirtingais metodais (atskiros 3, 4 ir 5 stadijos, palyginti su sujungtomis 3/4/5 stadijomis), rodo, kad, išskyrus 3 stadiją (žemiau 15 % ribos),

abiem metodais gaunami panašūs rezultatai. 3 stadijos skirtumas vidutiniškai sudaro tik 3,27 % (t. y. 38,17 µg) sujungtų smulkių dalelių dozės skirtumą vykdant 3/4/5 stadijas. Nemanoma, kad šis skirtumas yra kliniškai reikšmingas ir todėl du preparatai laikomi esančiais vienodo bronchodilatacinio atsako. Pareiškėjas padarė išvadą, kad pateiktas *in vivo* tyrimas pagrindė *in vitro* duomenis ir nežymų klinikinį nustatytų skirtumų reikšmingumą.

CHMP atkreipė dėmesį į pareiškėjo poziciją, tačiau laikėsi nuomonės, kad tai per daug supaprastina visų susidariusių dalelių poveikį kvėpavimo ir virškinimo sistemoms ir kad sunku nustatyti atskirų stadijų vaidmenį saugumo ir veiksmingumo atžvilgiu; reikia atsižvelgti į poveikį, pvz., skirtingą įkvėpimą, aerozolio klampumą patenkant į kvėpavimo takus ir aerozolio debesies formą. Be to, CHMP nesutiko, kad didesnės nei 6 µm dalelės nereikšmingos įrodant veiksmingumą, nes net tokios didelės dalelės gali patekti į periferinius kvėpavimo takus. *In vitro* duomenys, kai nenaudojama tarpinė, rodo prastesnius rezultatus 0, 1, 2 ir 3 stadijose ir panašius rezultatus 4, 5, 6, 7 ir filtro stadijose – tai reiškia yra panaši maksimali koncentracija ir pranašesnis AUC ar panašus AUC, jei nedidelis kiekis 0/1/2 stadijose buvo nežymus. *In vivo* bioekvivalentiškumo tyrimas rodo lygią, tačiau statistiškai patikimą pranašesnę tiriamo preparato maksimalią koncentraciją ir trumpesnį Tmax laiką, o tai reiškia, kad tiriamasis preparatas labiau nusėda periferiniuose kvėpavimo takuose. Todėl gali būti reikšmingi skirtingas debesies dydis / forma arba drėgna aplinka kvėpavimo takuose. Drėgnoje aplinkoje atlikti *in vitro* tyrimai rodo nelygumą dėl pranašumo stadijose su mažiausiomis dalelėmis ir atskirai, ir sujungus.

3 klausimas: pareiškėjo pagrindimas, kodėl buvo išplėstos priimtinos ribos, paimtas iš rekomendacijų projekto, yra nepriimtinas. Pareiškėjas turėtų pateikti įrodymus, pagrįstus jautrumo klinikiniais tyrimais (pageidautini tyrimai, kuriuose tiriamas santykinis stiprumas), kur 20 % skirtumas stokoja klinikinio reikšmingumo.

Pareiškėjas nurodė, kad farmakokinetiniuose tyrimuose ekvivalentiškumas paprastai įrodomas naudojant +/-20 % ribą 90 % pasitikėjimo intervalui, ir todėl naudojo šias ribas lygindamas fibrino skilimo produktus (FSP), nepaisydamas EMEA rekomendacijų dėl +/- 15 % ribų *in vitro* ekvivalentiškumui ir +/-20 % ribų *in vivo* farmakokinetiniam ekvivalentiškumui. Pareiškėjas laikėsi nuomonės, jog ribų išplėtimas iki +/-20 % yra pateisinamas, ir pademonstravo, kad gauti rezultatai mažėja +/-15 % intervale, išskyrus 3 stadiją. Stadijų, atspindinčių ypač mažas daleles (<1,1 µm), ekvivalentiškumas taip pat buvo įrodytas, išskyrus nusėdimą filtro stadijoje (viršijant 15 % ribas, tačiau neviršijant 20 % ribų). Vertinant absoliučiai reikšmės, viršijančios 20 % ribas, rodo nereikšmingą vidutinį skirtumą, kuris kliniškai nereikšmingas bendro galimo sisteminio poveikio kontekste. Pagal OIP rekomendacijų projektą pareiškėjas pradėjo du farmakokinetinius tyrimus, abiejų metu viena 800 µg salbutamolio dozė buvo skirta sveikiems savanoriams: 2007-59-DOS-5 (sisteminio saugumo tyrimas) ir 2007-76-DOS-6 (nusėdimo plaučiuose tyrimas). Kaip matyti išankstinėje analizėje, kintamumas nusėdimo plaučiuose tyrime yra dvigubai didesnis nei sisteminio saugumo tyrime, tai rodo, kad kintamumas didėja, kai vertinamas tik nusėdimas plaučiuose. Pareiškėjas laikėsi nuomonės, kad 2007-59-DOS-5 tyrimo rezultatai įrodo bioekvivalentiškumą pagal įkvėpto salbutamolio bendros sisteminės absorbcijos greitį ir apimtį. Pagal pateiktą eksperto ataskaitą iš 2007-76-DOS-6 tyrimo pareiškėjas padarė išvadą, kad „pateikti *in vitro* smulkių dalelių dozių duomenys ir biologinio įsisavinamumo plaučiuose kaip maksimalios koncentracijos *in vivo* duomenys aiškiai rodo esamą terapinį ekvivalentiškumą neviršijant 20 % ribų ir kvėpavimo takų, ir sisteminiam dėl beta 2 adrenoreceptorių atsiradusiam didžiausiam poveikiui. Be to, *in vitro* duomenys apie didesnių dalelių nusėdimą kartu su bendru (plaučiai+žarnynas) sisteminiu biologiniu įsisavinamumu (AUC) rodo bendrą sisteminių ekvivalentiškumą. Remiantis šiais duomenimis, dvi formuluotės laikomos įrodančiomis ekvivalentišką terapinį santykį ir kliniškai gali pakeisti vieną kitą“.

CHMP nurodė, jog rekomendacijų projekte siūlomas konservatyvesnis būdas, taikomas priimtinioms riboms, daugiausiai dėl patirties trūkumo šioje srityje ir dėl to, kad sujungimas gali maskuoti vertinamų preparatų skirtumus, kaip šiuo atveju esamo preparato. CHMP laikėsi nuomonės, kad bioekvivalentiškumo tyrimu (2007-59-DOS-5) įrodytas saugumo charakteristikų ekvivalentiškumas preparatą naudojant be tarpinės, kaip ir panašios maksimalios koncentracijos ir Tmax reikšmės.

4 klausimas: buvo pateikti neapdoroti palyginimo su tarpine duomenys ir nei neapdoroti duomenys, nei drėgnų sąlygų rezultatai nebuvo pateikti ir aptarti.

Pareiškėjas pateikė esant drėgnoms sąlygoms gautus neapdorotus duomenis, kuriuose aiškiai įrodoma, kad aerodinaminės salbutamolio sulfato dalelių savybės drėgnomis sąlygomis nesikeičia. Be to, kadangi pateikti du klinikiniai tyrimai siekiant pademonstruoti *in vivo* ekvivalentiškumą ir patvirtinti *in vitro* duomenis, *in vitro* rezultatai, gauti esant drėgnoms sąlygoms, tampa mažiau svarbūs. Pareiškėjas taip pat nusprendė pateikti papildomus tarpinės duomenis, kad būtų daugiau patikimos informacijos apie dalelių dydžio pasiskirstymą, kai lyginamieji inhaliatoriai naudojami su atitinkamomis tarpinėmis. Duomenys aiškiai rodo, kad tarpinė turi įtakos reikšmingam didelių dalelių nusėdimui gerklėje ir padidėja mažų dalelių dozė ($< 5 \mu\text{m}$ dalelės) su $\pm 20\%$ neviršijančiu pasitikėjimo intervalu vienai impaktoriaus stadijai, išskyrus 0 stadiją. Pareiškėjo nuomone, visi duomenys rodo, kad naudojant tarpinę lemiamas didesnio masto *in vitro* ekvivalentiškumas kaip inhaliatoriaus tyrimas be prietaiso. CHMP atkreipė dėmesį į įtrauktus prašytus neapdorotus duomenis, tačiau laikėsi nuomonės, kad rezultatai nerodo panašumo visose stadijose ir todėl sunku daryti išvadas apie terapinį ekvivalentiškumą. CHMP paprašė pareiškėjo pateikti farmakokinetikos tyrimo, kai naudojama tarpinė, duomenis.

5 klausimas: pareiškėjas turi pagrįsti, kodėl preparatas laikomas ekvivalentišku, kai dalelių dydžio palyginimui naudojant tarpinę negalima įrodyti ekvivalentiškumo sujungus gerklės + 0 stadijos + 1 stadijos duomenis, kaip pageidavo pareiškėjas, su 20% priimtino ribomis ir suliejus 2+3 stadijos duomenis, kaip pageidavo pareiškėjas, su 15 % priimtino ribomis, daugiausiai dėl to, kad palyginimo imties dydis nebuvo apskaičiuotas tinkamai.

Po papildomo prašymo pateikti klinikinius naudojimo su tarpine tyrimus pareiškėjas nusprendė išplėsti anksčiau pateiktą *in vitro* ekvivalentiškumo tyrimą su tarpine, įtraukiant 7 patentuotas ir 10 kontrolinių serijų (palyginti su ankstesnėmis 2 ir 3). Buvo nustatytos 80–125 % ekvivalentiškumo ribos. Nedidelio dalelių nusėdimo ir santykinai didelio standartinio nuokrypio stadijoms ypač svarbu pasiekti pasitikėjimo intervalą pagal nustatytas ribas. Vienos stadijos palyginimas parodė, kad dauguma reikšmių neviršija $\pm 15\%$ ribų (išskyrus 0, 1 ir filtro stadijose) ir sujungus visos reikšmės nepažeidė $\pm 15\%$ ribų. Mažų dalelių dozės santykis buvo 1,01, o atitinkamas pasitikėjimo intervalas buvo 0,97–1,04 ir todėl duomenys aiškiai rodo, kad tikėtinas tarpinės poveikis yra identiškas tiriamajam ir kontroliniam preparatams. Pareiškėjas taip pat įtraukė rezultatus iš palyginamojo farmakokinetinio tyrimo, kuriame vertinamas sisteminis saugumas, įrodantis ekvivalentiškumą, ir laikėsi nuomonės, kad maksimalios koncentracijos reikšmių ekvivalentiškumas, kaip nustatyta sisteminio saugumo tyrime, įrodo laukiamą ekvivalentišką preparato biologinį įsisavinamumą ir ekvivalentišką nusėdimą plaučiuose. CHMP atkreipė dėmesį į papildomus duomenis, tačiau laikėsi nuomonės, kad sujungimo metodas maskuoja tiriamųjų preparatų skirtumus ir kad papildomai naudojant tarpinę sumažėja didelių ir padidėja mažų dalelių kiekis. Nors pareiškėjo tvirtinimas, jog farmakokinetinis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas įrodo ekvivalentiškumą be tarpinės, buvo patvirtintas, CHMP nepritarė tvirtinimui, kad duomenys naudojant tarpinę parodys tokį patį ekvivalentiškumą, ir laikėsi nuomonės, jog farmakokinetikos tyrimas su tarpine yra privalomas.

6 klausimas: į pirmą LoQ 5 klausimo dalį „pareiškėjas turėtų aptarti preparato saugojimo stabilumą pagal tyrimus, kuriais įrodyta, kad apverstas ir paguldytas prietaisas yra stabilus“ nebuvo išsamiai atsakyta, nes buvo aptarta tik vertikali ir horizontali padėtis, tačiau nebuvo pateikta duomenų apie padėtį, kai prietaisas apverstas. Pareiškėjo paprašyta pateikti paaiškinimą.

Dėl saugojimo stabilumo, pareiškėjas atliko jau pateiktą užpildymo tyrimą su palyginamaisiais saugojimo apvertus duomenimis ir nustatė, kad visos tiriamo patentuoto preparato purškiamosios dozės atitinka nurodytas skiriamas dozes saugant iki 7 dienų. Nepageidaujama srovė iš suspensijos į konteinerį neatsiranda, jei konteineris saugomas apverstas ar paguldytas, tačiau ji galima, jei inhaliatorius saugomas stačias. Kaip visuma pateikti rezultatai aiškiai rodo, kad patentuotas preparatas yra neprastesnis, palyginti su kontroliniu preparatu, ir pareiškėjas mano, kad abu preparatai gali būti

keičiami vienas kitu. Kurdamas vaistinių preparatų pareiškėjas optimizavo aplikatorių, modifikavo prietaiso formą, kad būtų galima aplikatorių saugoti dviejose nustatytose pageidaujamose saugojimo padėtyse. Aplikatoriaus funkcionalumas nekinta ir todėl aerozolio debesis ir aerodinaminis dalelių dydžio pasiskirstymas išlieka toks pats. CHMP pripažino pagerintą prietaiso modelį ir sutiko su pareiškėjo atsakymu, klausimas buvo laikomas išspręstu.

7 klausimas: siekiant atlikti palyginamąjį tyrimą tarp kontrolinio ir tiriamojo preparatų, turi būti atliktas palyginamasis užpildymo tyrimas saugant prietaisą gulimoje padėtyje (0° C) (pradinė taros tarnavimo laiko stadija ir iš dalies ištuštinta tara), kad būtų patvirtintas jų panašus veikimas.

Kaip nurodyta anksčiau, pareiškėjas pateikė pradinius užpildymo tyrimus su tiriamuoju preparatu, kurie buvo papildyti atliekant užpildymo tyrimą su kontroliniu preparatu, ir CHMP laikėsi nuomonės, kad duomenys rodo MDI padėties poveikį nusėdusiai dozei ir šis poveikis pastebimas ir tiriamajame, ir kontroliniame preparatuose. Todėl CHMP padarė išvadą, kad preparatus reikia laikyti vienodais.

Pareiškėjo atsakymų į likusių klausimų sąrašą vertinimo išvados

Taigi CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjo atsakymai į neišspręstų klausimų sąrašą leidžia Komitetui daryti išvadą, jog tiriamasis ir kontrolinis preparatai yra saugumo atžvilgiu panašūs, kai naudojami be tarpinės. Tačiau tiriamojo ir kontrolinių preparatų ekvivalentiškumas vis dar nėra visiškai įrodytas, nors tai gali būti pademonstruota pateikiant išanalizuotus vykstančio 2007-76-DOS-6 tyrimo duomenis, tad CHMP paprašė pareiškėjo du likusius klausimus aptarti žodžiu.

1. Pareiškėjas turėtų pateikti *in vivo* ekvivalentiškumo duomenis, kai preparatai naudojami su tarpinėmis.
2. Būtina atkreipti dėmesį į kontrolinio ir tiriamojo preparatų nusėdimo plaučiuose palyginimą (2007-76-DOS-6 tyrimas)

Pareiškėjas atsakė į likusius klausimus žodiniu paaiškinimu CHMP susirinkime lapkričio mėn. Pareiškėjas pateikė duomenis iš nusėdimo plaučiuose tyrimo (2007-76-DOS-6 tyrimas), kuriame pateikti ir interpretuoti šie nauji *in vitro* duomenys (be tarpinės įprastoje ir drėgnoje aplinkoje ir su tarpine normalioje aplinkoje) rodo panašų tiriamojo ir kontrolinio preparatų dalelių dydžio pasiskirstymą. Farmakokinetinis bioekvivalentiškumo tyrimas taip pat patvirtina, kad abu preparatai pasižymi tokiu pačiu sisteminiu saugumu, nes bioekvivalentiškumas buvo parodytas sisteminiame lygyje (AUC ir maksimali koncentracija). Be to, tyrime rodomas netiesioginis panašus nusėdimas plaučiuose ir polinkis nusėsti giliai plaučiuose, remiantis didesne maksimalia koncentracija ir trumpesniu Tmax. CHMP nuomone, nesitikima, kad šis mažas skirtumas būtų kliniškai reikšmingas, ir neatrodo, kad reikėtų farmakodinaminio tyrimo.

TEIGIAMOS NUOMONĖS PAGRINDAS

CHMP nuomone, pagal pateiktus duomenis, įskaitant duomenis iš nusėdimo plaučiuose tyrimo (2007-76-DOS-6 tyrimas), galima įrodyti panašų tiriamojo ir kontrolinio preparatų dalelių dydžių pasiskirstymą. Farmakokinetiniai bioekvivalentiškumo duomenys taip pat patvirtina, kad Sabumalin ir kontrolinis preparatas pasižymi tokiu pačiu sisteminiu saugumu, nes buvo įrodytas bioekvivalentiškumas sisteminiame lygyje (AUC ir maksimali koncentracija) naudojant tarpinę ir be jos. Galimas didelis pavojus visuomenės sveikatai nebuvo nustatytas ir CHMP padarė išvadą, kad preparatai yra bioekvivalentiški ir kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Kadangi

- CHMP padarė išvadą, kad įrodytas tiriamojo ir kontrolinio preparato panašių dalelių dydžio pasiskirstymas,
- CHMP padarė išvadą, kad Sabumalin ir kontrolinis preparatas pasižymi tokiomis pačiomis saugumo charakteristikomis, kaip įrodyta bioekvivalentiškumu sisteminiame lygyje (AUC ir maksimalia koncentracija),
- CHMP padarė išvadą, kad preparatai yra bioekvivalentiški ir kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas,

CHMP rekomendavo suteikti rinkodaros teisę, o galiojanti Sabumalin ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) preparato charakteristikų santrauka, ženklinimo ir pakuotės lapelio galutinės versijos, nustatytos per koordinacinės grupės procedūrą, pateiktos III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti Gaminio charakteristikų santrauka, žymėjimas ir pakuotės informacinis lapelis yra galutiniai variantai, gauti, atliekant Koordinavimo grupės procedūrą.