

I. PIELIKUMS

**NOSAUKUMU SARAKSTS, FARMAKOLOĢISKĀ FORMA, MEDICĪNISKO PRODUKTU
STIPRUMS, PĀRVALDES CEĻŠ, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Beļģija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100µg Aērosol, suspensie	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Dānija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Igaunija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Somija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Vācija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Grieķija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol/Sandoz	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Ungārija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100 µg tūlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Itālija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	

		Vācija	pressurizzata per				
Latvija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Lietuva		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Nīderlande		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz aērosol 100 µg/dosis, aērosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Norvēģija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Polija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	SalbuLEK	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Portugāle		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Slovēnija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	

Spānija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Zviedrija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Sabumalin	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	
Lielbritānija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Vācija	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/devā	Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija	inhalācijām	

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

SABUMALIN UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Sabumalin ir dozēts inhalators, kas satur suspensiju no salbutamola sulfāta 100 µg vienā devā kopā ar norfluānu (HFA 134a) kā nesējgāzi. Reģistrācijas pieteikumi tika iesniegti kā hibrīda pieteikumi saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu un ES atsaucēs zāles ir *Sultanol Dosier* aerosols inhalācijām ar 100 µg devā, zem spiediena, suspensija (*GlaxoSmithKline*). Atsaucēs zāles Zviedrijā ir *Ventoline Evohaler*, 0,1 mg/devā (*GlaxoSmithKline AB*). Vēlamās indikācijas ir “Simptomātiskai bronhokonstrikcijas ārstēšanai, kas radusies bronhiālās astmas, hroniska bronhīta, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) un emfizēmas dēļ. Fizisku aktivitāšu un alergēnu izraisītai astmai”. Pieteikuma iesniedzējs sniedza farmaceitiskā un klīniskā iedarbīguma un nekaitīguma dokumentāciju, bet vairākas dalībvalstis uzskatīja, ka šīs zāles nevar apstiprināt, balstoties tikai uz iesniegtajiem *in vitro* datiem. Tā kā tika izteikti nopietni iebildumi un netika atrisinātas kvalitātes problēmas (*in vitro* līdzvērtība atsaucēs zālēm) un klīnisko pētījumu trūkums, vairākas dalībvalstis, kas iebilda, nodeva šo procedūru Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*CHMP*) pārziņā.

Kritiskā novērtēšana

CHMP pieņēma jautājumu sarakstu, kurā apkopotas neatrisinātas problēmas, kurām jāpievēršas un kuras jāpamato pieteikuma iesniedzējam. Izvērtējot pieteikuma iesniedzēja atbildes uz *CHMP* jautājumu sarakstu, *CHMP* uzskatīja, ka sniegtās atbildes neatbalsta pieteikuma iesniedzēja zāļu salīdzināmību ar atsaucēs zālēm. Iesniegtie dati par zāļu daļiņu lieluma sadalījumu neļauj prognozei par vielu nogulsņēšanos plaušās ietekmēt klīnisko iedarbīgumu un nekaitīgumu, un aerodinamiskais daļiņu lieluma sadalījums ievērojami atšķīrās šīm abām zālēm. *CHMP* secināja, ka attiecīgām zālēm nav pietiekoša līdzība ar atsaucēs zālēm, lai varētu konstatēt terapeitisko līdzvērtību attiecībā uz iedarbīgumu un nekaitīgumu, tādēļ pieteikuma iesniedzējam ir izveidots septiņu neatrisinātu jautājumu saraksts.

1. jautājums - Pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz protokols par in vitro salīdzinājumiem attiecībā uz daļiņu lieluma sadalījumu saucos apstākļos, mitros apstākļos un ar krājtelpu. Šajā protokolā jābūt iepriekš noteiktai visai nepieciešamajai informācijai, piemēram, mērķim, parauga lielumam, kas nepieciešams, lai parādītu līdzvērtību iepriekš noteikto posmu grupās iepriekšnoteiktā pieņemamā diapazonā, iepriekš noteiktām sērijām un iepriekš noteiktām statistikas metodēm. Tāpat jāiesniedz trīs salīdzinājuma gala ziņojumi, norādot pētījuma datumus, pamatdatus un pētījuma rezultātus ar to attiecīgajiem kvalitātes nodrošinājuma sertifikātiem.

Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka pirms *in vitro* salīdzinājuma protokols netika izveidots. Tā vietā saskaņā ar kvalitātes kontroles nodaļas protokoliem tika izmantoti iekšējie dokumenti ar iepriekš noteiktiem kritērijiem, tika izlaistas pārbaudes zāļu sērijas un tika veikta stabilitātes pārbaude. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza protokolus par atsevišķiem specifiskiem jautājumiem par pārbaudes un ģenēriskajām zālēm, pierādot to, ka *in vitro* līdzvērtības pierādīšanas pieeja bija saskaņā ar plānotu un pamatotu koncepciju. Turklāt pieteikuma iesniedzējs iesniedza apvienoto gala protokolu, kas sastāvēja no visiem atsevišķiem, retrospektīvi apvienotiem protokoliem un retrospektīvi apvienota ziņojuma par visiem attiecīgajiem pētījuma ziņojumiem, ieskaitot pamatdatus un pētījuma rezultātus.

CHMP ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja atbildi, bet uzskatīja, ka dati netika analizēti saskaņā ar klīniskā salīdzinājuma metodoloģiskajām prasībām. Jaunais retrospektīvās analīzes formālais protokols un jaunais gala ziņojums par *in vitro* datiem norādīja, ka 90% ticamības intervāla palikuši ārpus 15% vai 20% pieņemamā diapazona robežas 0. posmā, 1. posmā un 2. posmā, un 20% ticamības intervāla robežās, bet ārpus 15% ticamības intervāla robežas, savukārt, 3. posmā – 90% ticamības intervāla robežā. *CHMP* nepiekrīta, ka šāds zāļu daudzums ir pārāk mazs, lai būtu nozīmīgs un

turpmāk nevarētu pamatot pieteikuma iesniedzēja apgalvojumu par to, ka 1. posms ir saistīts tikai ar nekaitīgumu. Izmantotā summēšanas metode un krājtelas izmantošana, iespējams, slēps divu zāļu kvalitātes atšķirības. Tāpēc CHMP uzskatīja, ka nepieciešami *in vivo* dati, lai apstiprinātu terapeitisko līdzvērtību.

2. jautājums - Pieteikuma iesniedzēja izvēlēto posmu summēšanas attaisnojošie apstākļi nav pieņemami. Pieteikuma iesniedzējam jāpamato:

- a. Kāpēc visu atsevišķo posmu salīdzinājums nav atšķirīgāks, lai spētu noteikt atšķirības starp formulējumiem, kam var būt klīniska nozīme?
- b. Kāpēc tiek uzskatīts, ka 6 μm līdz 8 μm daļiņas, kas nogulsņējas 1. posmā, attiecās tikai uz nekaitīgumu?
- c. Pieteikuma iesniedzējam jāizskaidro, kāpēc daļiņu diapazons, kas nogulsņējas lielajos intratorakālajos elpceļos, tiek sasummēts, nevis rūpīgi un precīzi izpētīts iespējami lielākā skaitā kategoriju (posmu).

Pieteikuma iesniedzējs sniedza *in vitro* datus, lai pierādītu *in vitro* līdzvērtību pārbaudes zālēm un atsauces zālēm, un parādītu attaisnojošos apstākļus datu sasummēšanai, ieskaitot otro sasummēšanu, izmantojot sekojošos sagrupētos posmus: atsevišķi rīklē (nogulsnēšanās mutē-rīklē un attiecīgi norītā deva) – 1. summēšana: 0., 1. un 2. posms (lielas neieelpojamas daļiņas nogulsņējas augšējos elpceļos, ko var ignorēt kā klīniski nesvarīgu faktu) – 2. summēšana: 3., 4. un 5. posms (sīku daļiņu deva (SDD) 1,1 līdz 4,5 μm lielumā nogulsņējas bronhos un iepriekš tiek paredzēts *in vivo* bronhodilatatora iedarbīgums un C_{max} (agrīnā plaušu biopieejamība)) – 3. summēšana: 6., 7. posms un filtrs (atspoguļo papildu sīko daļiņu nogulsnēšanos alveolās). Daļiņas >4,5 μm tiek norītas un niecīgs daudzums veicina agrīnu sistemātisko biopieejamību (kā C_{max}) un ieelpotā salbutamola nelabvēlīgu ietekmi. Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka iesniegtie *in vivo* dati var paredzēt farmakokinētisko biolīdzvērtību C_{max} un augšējo elpceļu un sistemātiskā beta-2 adrenoreceptora pastarpinātajām atbildes reakcijām, ko galvenokārt nosaka plaušu biopieejamība.

a) Pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) vadlīniju projektu par perorāli ieelpojamām zālēm (OIP), kas piedāvā iespēju sasummēt dažādus Andersena kaskādes impaktora posmus. Tiek uzskatīts, ka daļiņu lielums ir viena no būtiskākajām īpašībām, kas ietekmē nogulsnēšanos elpošanas traktā, un to var noteikt ar kaskādes impaktora mērījumiem, kaut arī *in vitro* salīdzinājums jāveic vienam impaktora posmam vai pamatotam grupētam posmam, kas ir svarīgs iedarbīgumam un nekaitīgumam. Posmu summēšanas iemesls ir panākt atšķirības plaušu nogulsņējumu un daļiņu lieluma mērījumu datus ar tādu instrumentu kā impaktors, lai iegūtu informāciju par inhalēto zāļu daļiņu lielumu un to sadalījumu. Salbutamola daudzumam, kas nogulsņējas plaušās vai noteiktās plaušu vietās, ir klīnisks svarīgums un tādēļ atsevišķi impaktora posmi attēlo noteiktu daļiņu lielumu vai lieluma diapazonu, kas ir savstarpēji saistīts ar nogulsnēšanās vietu. Tomēr dažu vielu gadījumā klīniskais iedarbīgums un nekaitīgums netiek attēlots ar specifisku posmu, bet ar posmu diapazonu, tādēļ atsevišķu posmu salīdzinājums nevar noteikt atšķirības starp formulējumiem, kam var būt klīnisks svarīgums.

b) Pieteikuma iesniedzējs patiešām uzskatīja, ka ieelpojamo daļiņu <4,7 μm daudzums galu galā noteiks bronhodilatatora iedarbīgumu, īpaši, 3./4./5. posmam (t.i. daļiņu lielums 1,1=4,7 μm), kas atbilst bronhiālajām nogulsnēm tur, kur atrodas elpceļu gludā muskuļa beta-2 adrenoreceptori. Salbutamola daudzums, kas tiek izmantots posmos, kas skar rīkli, t.i., /0./1./2., nav ieelpojams (t.i., >4,7 μm) un atbildīs lielākām daļiņām, kas nogulsņējas rīkles mutes daļā (rīkles posmā) un augšējos elpceļos (0./1./2. posms). Farmakokinētiskie un farmakodinamiskie pētījumi ir parādījuši, ka norīts niecīgs mutē-rīklē nogulsnējušos daļiņu daudzums veicina agrīnu sistemātisko biopieejamību un ieelpotā salbutamola nelabvēlīgu ietekmi, kā arī to, ka notiek neliela tiešā absorbcija rīkles mutes daļā.

c) Posmu summēšana ir pamatota ar nekaitīgumu un iedarbīgumu, ņemot vērā salbutamola specifiku un tā darbības vietu. Pēc pieteikuma iesniedzēja domām dažādu pieeju (atsevišķais 3., 4. un 5. posms pret summētiem posmiem 3./4./5.) rezultātu salīdzinājums parāda to, ka, izņemot 3. posmu (zem 15%

robežas), abas pieejas sniedz salīdzināmus rezultātus. 3. posma atšķirība dod iznākumā vidējo atšķirību tikai 3,27% (t.i., 38,17 µg) apmērā no sasummēto sīko daļiņu devas posmos 3./4./5. Šī atšķirība netiek uzskatīta par klīniski svarīgu un tādēļ tiek uzskatīts, ka divām zālēm būs līdzīga bronhodilatatora atbildes reakcija. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka *in vitro* datus un nelielo atklāto atšķirību klīnisko svarīgumu pamatoja iesniegtais *in vivo* pētījums.

CHMP ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja nostāju, bet uzskatīja, ka tas nenovērtē visu radīto daļiņu ietekmi uz elpošanas un gremošanas traktu un, ka ir grūti noteikt individuālo posmu lomu nekaitīguma un iedarbīguma izteiksmē, jo jāņem vērā tāda ietekme, kā atšķirības elpošanā, aerosola iekļuves ātrums elpceļos un grīstes forma. Turklāt CHMP nepiekrīt, ka daļiņas, kas lielākas par 6 mikrometriem, nav svarīgas iedarbīguma demonstrēšanai, jo pat tik lielas daļiņas var iekļūt perifērajos elpceļos. *In vitro* dati bez krājtelpas parāda sliktāku kvalitāti 0., 1., 2. un 3. posmā un līdzību – 4., 5., 6. un 7. posmā un filtra posmā, kurš parāda līdzīgu C_{max} un lielāku laukumu zem koncentrācijas-laika līknes vai līdzīgu laukumu zem koncentrācijas-laika līknes, ja neliels daudzums tika uzskatīts par niecīgu 0., 1. un 2. posmā. *In vivo* biolīdzvērtības pētījumi parāda līdzvērtīgu, bet statistiski nozīmīgu pārbaudes zāļu C_{max} pārsvaru un īsāku T_{max} , kas norāda to, ka pārbaudes zālēm ir nedaudz lielākas perifērās nogulsnes. Tādēļ dažādi aerosola mākoņa lielumi/formas vai elpceļu mitrā vide var būt svarīgi. *In vitro* testi, kas tika veikti mitrā vidē, parāda nelīdzvērtību, kas radusies pārsvara dēļ posmos ar sīkajām daļiņām gan atsevišķi, gan pēc sasummēšanas.

3. jautājums - Pieteikuma iesniedzēja attaisnojums paplašināt pieņemamo diapazonu, kas ņemts no vadlīniju projekta, nav pieņemams. Pieteikuma iesniedzējam jāsniedz pierādījumi, kas balstās uz precīziem klīniskiem pētījumiem (vēlams uz pētījumiem, kuros tiek noteikta relatīvā spēja), ka 20% atšķirībai trūkst klīniskā svarīguma.

Pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka attiecībā uz farmakokinētiskajiem pētījumiem līdzvērtība ir nosacīti parādīta, piemērojot +/- 20% robežu 90% ticamības intervālam, un tādēļ šīs robežas piemēroja difosfāta salīdzinājumam, lai gan jaunākajās EMEA vadlīnijās ieteikti 15% robeža *in vitro* līdzvērtībai un +/- 20% robeža *in vivo* farmakokinētiskajai līdzvērtībai. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka robežas palielināšana līdz +/- 20% ir attaisnojama un parādīja, ka iegūtie rezultāti kritās līdz +/- 15% diapazona, izņemot 3. posmā. Posmos ar papildu sīkajām daļiņām (<1,1 µm) arī tika parādīta līdzvērtība, izņemot nogulsnes filtra posmā (ārpus +15% robežas, bet +20% diapazonā). Neapšaubāmi, vērtības, kas ir ārpus +/- 20% robežas, atspoguļo nenozīmīgu vidējo atšķirību, kas ir klīniski neatbilstoša saistībā ar jebkādu vispārējo pieaugumu sistemātiskās pakļaušanas iedarbībā. Pamatojoties uz vadlīniju projektu par perorāli ieelpojamām zālēm, pieteikuma iesniedzējs uzsāka divus pētījumus, abus ar vienu 800 µg salbutamola devu veselīgiem brīvprātīgajiem: pētījumu 2007-59-DOS-5 (sistemātisks nekaitīguma pētījums) un pētījumu 2007-76-DOS-6 (plaušu nogulšņu pētījums). Pēc starpposmu analīzes iekšējais individuālais mainīgums plaušu nogulšņu pētījumā ir apmēram divreiz lielāks nekā sistemātiskajā nekaitīguma pētījumā, parādot to, ka mainīgums palielinās tad, kad tiek vērtētas tikai plaušu nogulsnes. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka pētījuma 2007-59-DOS-5 rezultāti parāda biolīdzvērtību ieelpotā salbutamola kopējās sistemātiskās absorbcijas koeficienta un apjoma izteiksmē. Pamatojoties uz iesniegtajiem ekspertu ziņojumiem par pētījumu 2007-76-DOS-6, pieteikuma iesniedzējs secināja, ka “iesniegtie *in vitro* dati par daļiņu devu un *in vivo* dati par plaušu biopieejamību kā C_{max} skaidri parāda terapeitisko līdzvērtību 20% robežās gan elpceļu, gan sistemātisko beta-2 andrenoreceptoru pastarpinātās ietekmes gadījumā. Turklāt *in vitro* dati par lielāku daļiņu nogulsneskopā ar kopējo (plaušu + zarnu) sistemātisko biopieejamību kā laukumu zem koncentrācijas-laika līknes atspoguļo pierādījumus par vispārējo sistemātisko līdzvērtību. Pamatojoties uz šiem datiem, tiek uzskatīts, ka diviem formulējumiem būs līdzīgs terapeitiskais koeficients un tie būs klīniski savstarpēji aizvietojami”.

CHMP paziņoja, ka vadlīniju projektā tika ierosināta konservatīvāka pieeja piemērotajam pieņemamam diapazonam galvenokārt pieredzes trūkuma dēļ šajā jomā un tādēļ, ka sasummēšana var slēpt izvērtējamo zāļu atšķirības, kā tas ir attiecīgo zāļu gadījumā. CHMP uzskatīja, ka biolīdzvērtības pētījums (2007-59-DOS-5) parādīja līdzvērtību nekaitīguma profilā, kad aerosols tiek izmantots bez krājtelpas, kā arī līdzīgas C_{max} un T_{max} vērtības.

4. jautājums - Pamatdati par salīdzinājumu ar krājtelu nav iesniegti, kā arī nav iesniegti un iztirzāti ne pamatdati, ne rezultāti par pētījumu mitros apstākļos.

Pieteikuma iesniedzējs sniedza pamatdatus, kas iegūti mitros apstākļos, kuri skaidri parāda, ka salbutamola sulfāta daļiņu aerodinamiskās īpašības nemainās mitros apstākļos. Turklāt tā kā tika iesniegti divi klīniskie pētījumi, lai parādītu *in vivo* līdzvērtību un apstiprinātu *in vitro* datus, mitros apstākļos iegūtie *in vitro* dati kļūst mazsvarīgāki. Pieteikuma iesniedzējs arī nolēma izveidot papildu krājtelpas datus, lai iegūtu uzticamāku informāciju par daļiņu lieluma sadalījumu, kad salīdzināmajiem inhalatoriem tiek pievienotas attiecīgās to krājtelpas. Dati skaidri parādīja, ka krājtelpa izraisa nozīmīgu lielo daļiņu uzkrāšanās samazināšanos rīklē un sīko daļiņu devas ($< 5 \mu\text{m}$ daļiņas) palielināšanos, ar ticamības intervāliem atsevišķiem impaktora posmiem $\pm 20\%$ robežās, izņemot 0. posmā. Pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka vispārējie dati pierāda, ka krājtelpas izmantošana sniedz tādu pašu *in vitro* līdzvērtības pakāpi, kā inhalatora testēšana bez šīs ierīces. CHMP ņēma vērā nepieciešamo pamatdatu iekļaušanu, bet uzskatīja, ka rezultāti neatspoguļo līdzību visos posmos un ka tādēļ bija grūti nolemt par terapeitisko līdzvērtību. CHMP pieprasīja pieteikuma iesniedzējam sniegt datus no farmakokinētiskā pētījuma ar krājtelpas izmantošanu.

5. jautājums - Pieteikuma iesniedzējam jāpamato, kāpēc zāles tiek uzskatītas par līdzvērtīgām, kad daļiņu lielums ar krājtelu nespēj pierādīt līdzvērtību, summējot rīkles + 0. posmu + 1. posmu, kas summēti pēc pieteikuma iesniedzēja vēlmēm, ar 20% pieņemamā diapazona un 2 + 3. posma summēšanu pēc pieteikuma iesniedzēja vēlmēm, ar 15% pieņemamā diapazona, galvenokārt tāpēc, ka šī salīdzinājuma parauga lielums nav pareizi aprēķināts.

Pēc papildu pieprasījuma pēc klīniskajiem krājtelpas pētījumiem pieteikuma iesniedzējs nolēma paplašināt iepriekš iesniegto *in vitro* pētījumu ar krājtelpas izmantošanu, ieskaitot 7 ģenēriskas un 10 atsauces sērijas (salīdzinājumā ar iepriekšējām 2 un 3). Līdzvērtības robežas tika noteiktas 80 – 125% ietvaros. Posmos ar mazu daļiņu nogulsnes un relatīvi augstu standarta novirzi ir sevišķi kritiski sasniegt ticamības intervālu noteiktajās robežās. Atsevišķu posmu salīdzinājumā atklājās, ka vairums vērtību ir $\pm 15\%$ diapazonā (izņemot 0., 1. un filtra posmā) un pēc sasummēšanas visas vērtības bija $\pm 15\%$ diapazonā. Sīko daļiņu devas koeficients bija 1,01 un attiecīgais ticamības intervāls bija 0,97 - 1,04, un tādēļ dati skaidri parādīja to, ka cerētā krājtelpas ietekme ir identiska pārbaudes un atsauces zālēm. Pieteikuma iesniedzējs arī iekļāva rezultātus no salīdzinošā farmakokinētiskā pētījuma, izvērtējot sistemātisko nekaitīgumu, kas parāda līdzvērtību, un uzskatīja, ka C_{max} vērtību līdzvērtība, kā noteikts sistemātiskā nekaitīguma pētījumā, atbalsta prognozi par plaušu biopieejamības un plaušu nogulsni līdzvērtību. CHMP ņēma vērā šos papildu datus, bet turpināja uzskatīt, ka summēšanas metode slēpa atšķirības starp pārbaudes zālēm un ka izmantotā krājtelpa samazināja lielo daļiņu daudzumu un palielināja sīko daļiņu daudzumu. Kaut arī tika apstiprināts pieteikuma iesniedzēja apgalvojums par to, ka farmakokinētiskais pētījums parādīja līdzvērtību bez krājtelpas izmantošanas, CHMP neatbalstīja pieņēmumu, ka, izmantojot krājtelu, dati sniegtu tādas pašas līdzvērtības pierādījumus, un tādēļ uzskatīja, ka farmakokinētiskais pētījums, izmantojot krājtelu, ir obligāts.

6. jautājums - Uz 5. jautājuma pirmo daļu par kvantifikācijas robežu "pieteikuma iesniedzējam jāiztirzā zāļu uzglabāšanas stabilitāte, pierādot pētījumā, ka ierīce ir visstabilākā apgāztā un guļošā stāvoklī" nav pilnībā atbildēts, jo tika iesniegts iztirzājums tikai par ierīces uzglabāšanu stāvus un guļus stāvoklī, bet nevis apgāztu. Pieteikuma iesniedzējam jāsniedz šis iztirzājums.

Attiecībā uz uzglabāšanas stabilitāti pieteikuma iesniedzējs veica jau iesniegtu pārveidotu pētījumu ar salīdzinošiem datiem no uzglabāšanas apgāztā stāvoklī un atklāja, ka visas pēfītās ģenērisko zāļu devas atbilda specifiskajai piegādātajai devai ar uzglabāšanas periodu līdz 7 dienām. Nevēlama suspensijas iztecēšana skārda kārbā nenotiek, ja kārbas tiek uzglabātas apgāztā vai guļošā stāvoklī, bet var notikt, ja inhalators tiek uzglabāts stāvus. Visumā ņemot, iesniegtie rezultāti skaidri norādīja, ka ģenēriskajām zālēm nav zemāka kvalitāte nekā atsauces zālēm, un pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka abas zāles ir pilnībā savstarpēji apmaināmas. Zāļu izstrādes laikā pieteikuma iesniedzējs optimizēja aplikatoru, mainīja ierīces formu, lai varētu to uzglabāt divos noteiktajos stāvokļos. Aplikatora

funkcionalitāte nav ietekmēta, un tādēļ aerosola mākonis un aerodinamiskais daļiņu lieluma sadalījums paliek tāds pats. *CHMP* apstiprināja uzlaboto ierīci un piekrita pieteikuma iesniedzēja atbildei; jautājums tika uzskatīts par atrisinātu.

7. jautājums - Lai pabeigtu salīdzinošo pētījumu starp atsauces un pārbaudes zālēm, jāveic salīdzinošs pārveidots pētījums pēc uzglabāšanas guļošā stāvoklī (0°C) (pilna kārba un daļēji tukša), lai apstiprinātu to reakcijas līdzību.

Kā konstatēts agrāk, pieteikuma iesniedzējs sniedza pārbaudes zāļu sākotnējos pārveidotos pētījumus, kas tika papildināti ar atsauces zāļu pārveidotu pētījumu un *CHMP* uzskatīja, ka, kamēr dati atspoguļo dozētā inhalatora ietekmi un nogulsnējošos devu, šī ietekme tiek novērota gan pārbaudes zālēm, gan atsauces zālēm. Tādēļ *CHMP* nolēma, ka zāles uzskatāmas par savstarpēji apmaināmas.

Secinājums pēc pieteikuma iesniedzēja atbilžu uz septiņiem neatrisinātiem jautājumiem izvērtēšanas

Tātad *CHMP* uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzēja atbildes uz neatrisinātajiem jautājumiem ļauj komitejai nolemt, ka pārbaudes un atsauces zāles ir līdzīgas, kad tiek izmantotas bez krājpalpas, attiecībā uz nekaitīguma aspektiem. Tomēr pārbaudes un atsauces zāļu līdzvērtība vēl joprojām nav pilnībā atspoguļota, kaut arī šo jautājumu varētu mēģināt risināt, iesniedzot datu analīzi no notiekošā pētījuma 2007-76-DOS-6. *CHMP* noteica divus neatrisinātus jautājumus, uz kuriem pieteikuma iesniedzējam būs jāatbild mutiskās apspriedes laikā:

1. pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz *in vivo* līdzvērtība, lietojot zāles ar un bez krājpalpas;
2. jāveic atsauces un pārbaudes zāļu plaušu nogulšņu salīdzinājums (pētījums 2007-76-DOS-6).

Pieteikuma iesniedzējs atbildēja uz neatrisinātajiem jautājumiem mutiskajā apspriedē novembrī notikušajā *CHMP* sanāksmē. Pieteikuma iesniedzējs sniedza datus no plaušu nogulšņu pētījuma (pētījums 2007-76-DOS-6), kur šie attēlotie un interpretētie jaunie *in vitro* dati (bez krājpalpas parastos un mitros apstākļos, un ar krājpalpu parastā vidē) parādīja līdzīgu daļiņu lieluma sadalījumu pārbaudes un atsauces zālēm. Farmakokinētiskais biolīdzvērtības pētījums arī apstiprināja to, ka abām zālēm ir vienāds sistemātiskais nekaitīguma profils, jo tika parādīta biolīdzvērtība sistemātiskajos līmeņos (laukums zem koncentrācijas-laika līknes un *Cmax*). Turklāt pētījums parādīja netieši tās pašas plaušu nogulsnes ar tendenci uz dziļākām plaušu nogulsnēm, kas balstās uz lielāku *Cmax* koeficientu un īsāku *Tmax*. Pēc *CHMP* domām, nav sagaidāms, ka šī mazā atšķirība būs klīniski svarīga un šķiet, ka farmakodinamiskais pētījums nav nepieciešams.

POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

CHMP uzskatīja, ka, balstoties uz iesniegto datu kopskaitu, ieskaitot datus no plaušu nogulšņu pētījuma (pētījums 2007-76-DOS-6) līdzīgs daļiņu lieluma sadalījums pārbaudes un atsauces zālēs varētu tikt pierādīts. Farmakokinētiskie biolīdzvērtības dati arī apstiprināja to, ka *Sabumalin* un atsauces zālēm ir vienāds sistemātiskais nekaitīguma profils, jo tika parādīta biolīdzvērtība sistemātiskajos līmeņos (laukums zem koncentrācijas-laika līknes un *Cmax*), izmantojot tos ar vai bez krājtelpas. Visbeidzot, iespējamais nopietnais risks sabiedrības veselībai netika vairs konstatēts un *CHMP* secināja, ka zāles ir biolīdzvērtīgas un ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva.

Tā kā

- *CHMP* uzskatīja, ka tika pierādīts līdzīgs daļiņu lieluma sadalījums pārbaudes un atsauces zālēm,
- *CHMP* uzskatīja, ka *Sabumalin* un atsauces zālēm ir vienāds sistemātiskais nekaitīguma profils, kā to parādīja biolīdzvērtība sistemātiskajos līmeņos (laukums zem koncentrācijas-laika līknes un *Cmax*),
- *CHMP* nolēma, ka zāles ir biolīdzvērtīgas un ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva,

CHMP ieteica piešķirt *Sabumalin* un radniecīgu nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecību(-as). III pielikumā (skatīt I pielikumu) ir atrodama derīga zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas pamācības galējā redakcija, kura pieņemta koordinācijas grupas procedūras laikā.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošais produkta raksturojuma pārskats, etiķetes un iepakojuma atgādnis ir pēdējās versijas, kuru izstrāde pabeigta grupas procedūru saskaņošanas laikā.