

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO E DOS REQUERENTES NOS ESTADOS MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Bélgica		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Dinamarca		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Estónia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Finlândia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Alemanha		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Grécia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Hungria		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Itália		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	

		Alemanha	pressurizzata per				
Letónia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Lituânia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Países Baixos		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Noruega		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Polónia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	SalbuLEK	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Eslovénia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	

Espanha		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Suécia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Sabumalin	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	
Reino Unido		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Alemanha	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dose	Suspensão pressurizada para inalação	Via inalatoria	

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE SABUMALIN E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

O Sabumalin é um inalador de aerossol de dose calibrada que contém uma suspensão de uma formulação de sulfato de salbutamol 100 µg/emissão, que utiliza HFA 134a como gás propulsor. Os pedidos de autorização de introdução no mercado foram submetidos, em conformidade com o n.º 3 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, como pedido híbrido, sendo o medicamento de referência na UE o Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dose, Druckgasinhalation, suspension, (GlaxoSmithKline). O medicamento de referência na SE é o Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dose (GlaxoSmithKline AB). A indicação solicitada é “Tratamento sintomático da broncoconstrição devida a asma brônquica, bronquite crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e enfisema. Profilaxia da asma induzida pelo exercício e por alérgenos.” O Requerente apresentou documentação farmacêutica e sobre a eficácia clínica e a segurança, mas vários Estados-Membros não consideraram que o medicamento podia ser aprovado apenas com base nos dados *in vitro* submetidos. Foram levantadas importantes objecções e, dado que as principais questões sobre a qualidade (equivalência *in vitro* ao medicamento de referência) e insuficiência de estudos clínicos não puderam ser resolvidas, o procedimento foi remetido para o CHMP por vários Estados-Membros envolvidos que levantaram objecções.

Avaliação crítica

O CHMP adoptou uma Lista de Perguntas que resumem várias questões que carecem de resolução para que fossem abordadas e consubstanciadas pelo Requerente. Na sequência da avaliação das respostas do Requerente à Lista de Perguntas colocadas pelo CHMP, o CHMP considerou que as respostas apresentadas não apoiavam a semelhança do medicamento do Requerente com o medicamento de referência. Os dados fornecidos sobre a distribuição de tamanhos de partículas não permitiam a previsão do padrão de deposição nos pulmões, que afecta a eficácia clínica e a segurança, e a distribuição aerodinâmica dos tamanhos de partícula dos dois medicamentos era significativamente diferente. O CHMP concluiu que o medicamento submetido não demonstrava uma semelhança suficiente com o medicamento de referência para estabelecer a equivalência terapêutica no que respeita à eficácia e segurança, tendo por conseguinte adoptado uma lista de sete Questões Pendentes a serem abordadas pelo Requerente.

Questão 1 - O Requerente deve fornecer o protocolo das comparações in vitro das distribuições de tamanho de partícula em condições secas, condições húmidas e com espaçador, em que toda a informação relevante tenha sido pré-especificada: por exemplo, objectivo, tamanho da amostra necessária para demonstrar a equivalência nos grupos agregados predefinidos num intervalo de aceitação pré-especificado, lotes pré-especificados e métodos estatísticos pré-especificados. Da mesma forma, deve ser fornecido o relatório final das três comparações indicando as datas do estudo, os dados não trabalhados, bem como os resultados do estudo em conjunto com o certificado de garantia de qualidade correspondente.

O Requerente referiu que não foi estabelecido um protocolo antes da comparação *in vitro*, mas que tinha sido utilizada documentação interna com os critérios pré-especificados e que os lotes do produto testado tinham sido sujeitos a testes de libertação e estabilidade em conformidade com os protocolos do departamento de controlo da qualidade. O Requerente forneceu protocolos específicos individuais para as questões de teste e produtos genéricos, que demonstravam que a abordagem da demonstração da equivalência *in vitro* seguiu um conceito planificado e válido. Adicionalmente, o Requerente forneceu um protocolo final consolidado composto por todos os protocolos individuais combinados retrospectivamente, bem como um relatório retrospectivo combinado de todos os relatórios do estudo correspondentes, incluindo os dados não trabalhados e os resultados do estudo.

O CHMP tomou nota da resposta do Requerente, mas considerou que os dados não tinham sido analisados em conformidade com os requisitos metodológicos para uma comparação clínica. O novo protocolo formal da análise retrospectiva realizada, bem como o novo relatório final dos dados *in vitro* indicavam que o IC de 90 % permanecia fora do intervalo de aceitação de 15 % ou 20 % para o estágio 0, estágio 1 e estágio 2, e dentro do IC de 20 %, mas fora do IC de 15 % para o estágio 3. O CHMP não concordou que esta quantidade do medicamento era demasiado pequena para ser relevante e não pôde também apoiar a reivindicação do Requerente de que o estágio 1 apenas está relacionado com a segurança. É provável que o método de agregação dos dados utilizado e a adição do espaçador dissimulem as diferenças de qualidade entre os dois medicamentos. Por conseguinte, o CHMP considerou que são necessários dados *in vivo* para confirmar a equivalência terapêutica.

Questão 2 - A justificação do Requerente para a agregação de estádios seleccionada não é aceitável. O Requerente deve justificar:

- a. A razão pela qual a comparação de todos os estádios individuais não é mais discriminativa para detectar diferenças entre as formulações que possam ter relevância clínica.*
- b. A razão pela qual as partículas de 6 µm ou até 8 µm, as quais são depositadas no estágio 1, apenas são consideradas no que diz respeito à segurança.*
- c. O Requerente deve discutir a razão pela qual os intervalos de partículas que são depositadas nas vias respiratórias intratorácicas de grande diâmetro são agregados, em vez de serem investigados com maior exactidão e precisão, no maior número possível de categorias (estádios).*

O Requerente forneceu dados *in vitro* para demonstrar a equivalência *in vitro* entre o medicamento de teste e o medicamento de referência e apresentou as justificações que o levaram a agregar os dados incluindo um segundo grupo de dados com os seguintes estádios agregados: Garganta em separado (deposição na orofaringe e, por conseguinte, a dose deglutida), Grupo 1: Estádio 0, 1 e 2 (partículas grandes não respiráveis depositadas nas vias respiratórias superiores, as quais podem ser ignoradas dado que não têm significado clínico), Grupo 2: Estádio 3, 4 e 5 (dose de partículas finas (DPF) entre 1,1 e 4,5 µm, depositada nos brônquios, a qual é preditiva da eficácia do efeito broncodilatador *in vivo* e da $C_{máx}$ (biodisponibilidade precoce no pulmão) e Grupo 3: Estádio 6, 7 e Filtro (reflece as partículas extra-finas que são depositadas nos alvéolos). As partículas >4,5 µm são engolidas e contribuem numa quantidade negligenciável para a biodisponibilidade sistémica precoce (como $C_{máx}$) e eventos adversos de pico do salbutamol inalado. O Requerente afirmou que os dados *in vitro* apresentados podem ser preditivos da bioequivalência farmacocinética para a $C_{máx}$ e para as respostas de pico nas vias respiratórias e sistémicas mediadas pelos receptores adrenérgicos beta-2, as quais são principalmente determinadas pela biodisponibilidade no pulmão.

a) O Requerente citou a proposta de orientação da EMEA sobre medicamentos inalados oralmente (MIO), a qual oferece a possibilidade de agregar vários estádios do Andersen Cascade Impactor. O tamanho de partícula é considerado como sendo uma das características mais importantes que influenciam a deposição no tracto respiratório. Pode ser determinado através de medições realizadas por um Cascade Impactor, apesar de se dever realizar uma comparação *in vitro* por estágio do impactor, ou estádios agregados justificados que sejam relevantes para a eficácia e a segurança. A razão para a agregação de estádios é tornar a análise mais discriminativa em termos da deposição nos pulmões, sendo a medição do tamanho das partículas com um instrumento como um impactor uma forma de obter informações sobre o tamanho das partículas, bem como sobre a sua distribuição, de medicamentos em aerossol. A quantidade de salbutamol em aerossol que se deposita nos pulmões ou em determinadas regiões dos pulmões tem relevância clínica e, por conseguinte, os estádios individuais do impactor representam um determinado tamanho de partícula ou um intervalo de tamanhos que está correlacionado com o local de deposição. No entanto, para algumas substâncias, a eficácia clínica e a segurança não são representadas por um estágio específico mas por um conjunto de estádios e, por conseguinte, a comparação dos estádios individuais não pode detectar diferenças entre as formulações que podem ter relevância clínica.

b) De facto, o Requerente considerou que é a quantidade de partículas respiráveis $<4,7 \mu\text{m}$ que determina, em última análise, a eficácia broncodilatadora, em particular no que respeita aos estádios 3/4/5 (ou seja, tamanhos de partícula de $1,1-4,7 \mu\text{m}$), os quais correspondem a uma deposição no local dos brônquios onde os receptores adrenérgicos beta-2 do músculo liso das vias respiratórias se encontram localizados. A quantidade de salbutamol impactado nos estádios que incluem a garganta/0/1/2 são não-respiráveis (*i.e.* $>4,7 \mu\text{m}$) e irão corresponder a partículas maiores depositadas na orofaringe (estádio da garganta) e nas vias respiratórias superiores (estádios 0/1/2). Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos demonstraram que a fracção deglutida das deposições na orofaringe constitui uma contribuição negligenciável para a biodisponibilidade sistémica precoce e para os eventos adversos de pico do salbutamol inalado, existindo apenas uma absorção directa negligenciável a partir da orofaringe.

c) A agregação dos estádios é justificada com base na segurança e eficácia, e toma em consideração as particularidades do salbutamol e o seu local de acção. De acordo com o Requerente, uma comparação dos resultados das diferentes abordagens (estádios individuais 3, 4 e 5 *versus* estádios agregados 3/4/5) demonstra que, excepto no que respeita ao estádio 3 (abaixo do limite de -15 %), ambas as abordagens conduzem a resultados comparáveis. A diferença do estádio 3 representa uma diferença média de apenas 3,27 % (ou seja, $38,17 \mu\text{g}$) da dose de partículas finas dos estádios agregados 3/4/5. Não se prevê que esta diferença tenha relevância clínica e os dois medicamentos são, por conseguinte, considerados como apresentando uma resposta broncodilatadora equivalente. O Requerente concluiu que os dados *in vitro* e a relevância clínica negligenciável das diferenças detectadas eram corroboradas pelo estudo *in vivo* fornecido.

O CHMP tomou nota da posição do Requerente, mas considerou que esta abordagem simplifica demasiado o efeito de todas as partículas geradas no sistema respiratório e tracto alimentar e que é difícil definir o papel dos estádios individuais em termos de segurança e eficácia. Efeitos como as diferenças nos padrões respiratórios, a velocidade de entrada do aerossol nas vias respiratórias e a forma da nuvem do aerossol têm de ser tidos em consideração. Além disso, o CHMP não concordou que as partículas de dimensão superior a $6 \mu\text{m}$ não sejam relevantes para a demonstração de eficácia, uma vez que mesmo estas partículas de grande dimensão podem penetrar nas vias respiratórias periféricas. Os dados *in vitro* sem espaçador sugerem a inferioridade nos estádios 0, 1, 2 e 3 e uma semelhança para os estádios 4, 5, 6, 7 e o estádio de filtro, sugerindo uma $C_{\text{máx}}$ semelhante e uma AUC superior ou semelhante, caso as pequenas quantidades dos estádios 0/1/2 fossem negligenciáveis. O estudo de bioequivalência *in vivo* demonstra uma superioridade equivalente mas estatisticamente significativa do medicamento de teste no que respeita à $C_{\text{máx}}$ e um $T_{\text{máx}}$ mais curto, o que indica que o medicamento de teste tem uma deposição periférica ligeiramente superior. Assim, a diferença do tamanho/forma da nuvem ou o ambiente húmido que existe na árvore respiratória pode ser relevante. Os testes *in vitro* executados em ambiente húmido demonstram a não equivalência devida à superioridade nos estádios com as partículas mais finas, tanto separadamente como após a agregação dos dados.

Questão 3 - A justificação do Requerente para alargar o intervalo de aceitação retirada da proposta de orientação não é aceitável. O Requerente deve fornecer evidências com base em estudos clínicos sensíveis (de preferência estudos que investigam a potência relativa) de que uma diferença de 20 % não tem relevância clínica.

O Requerente afirmou que, no caso de estudos farmacocinéticos, a equivalência é convencionalmente demonstrada aplicando um limite de $\pm 20 \%$ para o IC de 90 % e que, por conseguinte, aplicou estes mesmos limites à comparação FDP, apesar da recente orientação da EMEA que recomenda a aplicação de limites de $\pm 15 \%$ para a equivalência *in vitro* e de $\pm 20 \%$ para a equivalência farmacocinética *in vivo*. O Requerente considerou que o alargamento dos limites para $\pm 20 \%$ é justificável e demonstrou que os resultados obtidos caem no intervalo de $\pm 15 \%$, excepto no que respeita ao estádio 3. Nos estádios que representam as partículas extra-finas ($<1,1 \mu\text{m}$), a equivalência foi igualmente demonstrada, com a excepção da deposição no estádio de filtro (fora do limite de +15 %,

mas dentro do limite de +20 %). Em termos absolutos, os valores no exterior do limite de +/- 20 % representam uma diferença média negligenciável, a qual é clinicamente irrelevante no contexto de qualquer aumento potencial da exposição sistêmica. Com base na proposta de orientação sobre MIO, o Requerente iniciou dois estudos farmacocinéticos, ambos com a administração de uma dose única de 800 µg de salbutamol a voluntários saudáveis: os estudos 2007-59-DOS-5 (estudo de segurança sistêmica) e 2007-76-DOS-6 (estudo de deposição pulmonar). Tal como pode ser verificado na análise intercalar, a variabilidade intra-sujeitos do estudo no que respeita à deposição pulmonar é cerca de duas vezes superior à do estudo de segurança sistêmica, o que demonstra que a variabilidade aumenta quando apenas a deposição pulmonar é avaliada. O Requerente considerou que os resultados do estudo 2007-59-DOS-5 demonstram a bioequivalência em termos da taxa e da extensão da absorção sistêmica total de salbutamol inalado. Com base no relatório especializado do estudo 2007-76-DOS-6, o Requerente concluiu que “os dados *in vitro* apresentados relativamente à dose de partículas finas e os dados *in vivo* da biodisponibilidade no pulmão como $C_{\text{máx}}$ apontam claramente para a presença de uma equivalência terapêutica nos limites de 20 %, tanto no que respeita aos efeitos de pico mediados pelos receptores adrenérgicos beta-2, como para as vias respiratórias. Além disso, os dados *in vitro* relativos à deposição de partículas de maiores dimensões, em conjunto com a biodisponibilidade sistêmica total (pulmão + intestino) como AUC demonstram evidências de uma equivalência sistêmica geral. Com base nestes dados, considera-se que as duas formulações exibem uma relação terapêutica equivalente e que são clinicamente permutáveis”.

O CHMP afirmou que a proposta de orientação sugere uma abordagem mais conservadora ao intervalo de aceitação aplicado, principalmente devido à falta de experiência neste campo e ao facto de a agregação dos dados poder dissimular as diferenças entre os produtos avaliados, tal como acontece com o presente medicamento. O CHMP considerou que o estudo de bioequivalência (2207-59-DOS-5) demonstrou a equivalência no que respeita ao perfil de segurança quando utilizado sem um espaçador, bem como valores de $C_{\text{máx}}$ e $T_{\text{máx}}$ semelhantes.

Questão 4 - Os dados não trabalhados da comparação com espaçador não foram fornecidos e, nem os dados não trabalhados, nem os resultados em condições húmidas foram fornecidos ou discutidos.

O Requerente forneceu os dados não trabalhados obtidos em condições húmidas, que demonstram claramente que as características aerodinâmicas das partículas de sulfato de salbutamol não se alteram em condições húmidas. Além do mais, dado que são submetidos dois estudos clínicos para demonstrar a equivalência *in vivo* e confirmar os dados *in vitro*, os resultados *in vitro* obtidos em condições húmidas tornam-se menos importantes. O Requerente decidiu também gerar dados adicionais com espaçador, de modo a obter informações mais fiáveis sobre a distribuição de tamanhos de partículas quando se colocam os dispositivos espaçadores nos respectivos inaladores sujeitos a comparação. Os dados demonstram claramente que o espaçador induz uma diminuição significativa das partículas de grande dimensão na garganta e um aumento da dose de partículas finas (partículas < 5 µm), encontrando-se os intervalos de confiança para os estádios individuais do impactor no limite de +/- 20 %, excepto no que respeita ao estádio 0. O Requerente considerou que os dados gerais demonstram que a utilização do espaçador resulta no mesmo nível elevado de equivalência *in vitro* que se verifica nos testes com inaladores sem este dispositivo. O CHMP tomou nota da inclusão dos dados não trabalhados solicitados, mas considerou que os resultados não demonstram a semelhança em todos os estádios e que, por conseguinte, é difícil tirar conclusões acerca da equivalência terapêutica. O CHMP pediu ao Requerente que fornecesse os dados de um estudo de farmacocinética com a utilização concomitante de um espaçador.

Questão 5 - O Requerente deve apresentar a razão pela qual o medicamento é considerado equivalente quando a comparação do tamanho das partículas com espaçador não consegue demonstrar a equivalência nos dados agregados referentes à garganta + estádio 0 + estádio 1, os quais foram agregados conforme pretendido pelo Requerente, com o intervalo de aceitação de 20 %, e os dados agregados referentes aos estádios 2 + 3, conforme pretendido pelo Requerente, com o intervalo de aceitação de 15 %, em particular porque a dimensão da amostra desta comparação não foi adequadamente calculada.

Na sequência de um pedido adicional de estudos clínicos com espaçadores, o Requerente decidiu alargar o estudo de equivalência *in vitro* com espaçador submetido anteriormente, com a inclusão de 7 lotes genéricos e 10 lotes de referência (em comparação com 2 e 3, anteriormente). Os limites de equivalência foram estabelecidos em 80 - 125 %. Em relação aos estádios com uma deposição reduzida de partículas e um desvio padrão relativamente elevado, atingir um intervalo de confiança dentro dos limites definidos é particularmente importante. A comparação de estádios individuais revelou que a maioria dos valores se encontram dentro do intervalo de $\pm 15\%$ (excepto os dos estádios 0, 1 e filtro). Após a agregação dos dados, todos os valores se encontravam no intervalo de $\pm 15\%$. O quociente da dose de partículas finas foi de 1,01 e o intervalo de confiança correspondente foi de 0,97 – 1,04, pelo que os dados demonstram claramente que o efeito esperado do espaçador é idêntico para o medicamento de teste e o medicamento de referência. O Requerente incluiu também os resultados de um estudo farmacocinético comparativo que avaliou a segurança sistémica, o qual demonstra a equivalência, e considerou que a equivalência dos valores de $C_{\text{máx}}$, identificada no estudo de segurança sistémica apoia a previsão de uma biodisponibilidade e deposição nos pulmões equivalente. O CHMP tomou nota dos dados adicionais, mas mantém a opinião de que o método de agregação dos dados dissimulou as diferenças entre os medicamentos testados e, além disso, que o espaçador utilizado reduziu a quantidade de partículas de maiores dimensões e aumentou a quantidade de partículas finas. Apesar de a reivindicação do Requerente de que o estudo farmacocinético de bioequivalência demonstrou a equivalência sem espaçador ter sido aceite, o CHMP não apoiou o pressuposto de que os dados obtidos com utilização do espaçador proporcionariam a mesma evidência de equivalência e, por conseguinte, considerou que é obrigatória a realização de um estudo de farmacocinética com espaçador.

Questão 6 - A primeira parte da questão 5 da LdP, “O Requerente deve discutir a estabilidade do armazenamento do produto à luz de estudos que demonstrem que as orientações invertida e horizontal do dispositivo são as mais estáveis” não foi plenamente respondida, dado que apenas foram fornecidas discussões sobre a posição erecta e horizontal, mas não sobre a posição invertida. Solicita-se ao Requerente que apresente esta discussão.

No que respeita à estabilidade do armazenamento, o Requerente complementou o estudo inicial de reiniciação já submetido com dados comparativos de armazenamento na posição invertida, tendo observado que todas as emissões do medicamento genérico estão em conformidade com a dose entregue especificada até ao período de armazenamento de 7 dias. O refluxo indesejável da formulação em suspensão de volta para o recipiente não ocorre caso este seja armazenado na posição invertida ou horizontal, apesar de poder ocorrer caso o inalador seja armazenado na posição erecta. Os resultados totais fornecidos indicam claramente a não inferioridade do medicamento genérico em relação ao medicamento de referência, pelo que o Requerente considera que ambos os medicamentos são totalmente permutáveis. Durante o desenvolvimento do medicamento, o Requerente optimizou o aplicador, introduzindo modificações na forma do dispositivo de modo a tornar possível o seu armazenamento nas duas orientações de armazenamento requeridas identificadas. A funcionalidade do aplicador não é afectada e, por conseguinte, a nuvem de aerossol e a distribuição aerodinâmica de tamanhos de partícula permanecem idênticas. O CHMP reconheceu o design melhorado do dispositivo e concordou com a resposta do Requerente, tendo a questão sido considerada resolvida.

Questão 7 - De forma a completar o estudo comparativo entre o medicamento de referência e o medicamento testado, deverá ser efectuado um estudo comparativo de reiniciação após armazenamento na posição horizontal (0 °C) (estado inicial da vida do recipiente e recipiente parcialmente vazio), de modo a confirmar a semelhança dos comportamentos.

Tal como foi referido anteriormente, o Requerente forneceu os estudos iniciais de reiniciação sobre o medicamento testado, complementando-os com um estudo de reiniciação com o medicamento de referência, tendo o CHMP considerado que, apesar de os dados demonstrarem o efeito da posição do inalador sobre a dose depositada, este efeito é observado tanto no que respeita ao medicamento de

teste, como ao medicamento de referência. Por conseguinte, o CHMP concluiu que os medicamentos podem ser considerados como sendo permutáveis.

Conclusão da avaliação da resposta do Requerente à Lista de Questões Pendentes

Em conclusão, o CHMP considerou que as respostas do Requerente à Lista de Questões Pendentes permitiu ao Comité concluir que o medicamento de teste e o medicamento de referência são semelhantes quando utilizados sem um espaçador, no que respeita aos aspectos de segurança. No entanto, a equivalência entre o medicamento de teste e o medicamento de referência ainda não se encontra totalmente demonstrada, apesar de esta lacuna poder ser ultrapassada através da submissão de uma análise dos dados do estudo em curso 2007-76-DOS-6, tendo o CHMP determinado duas questões pendentes a serem discutidas pelo Requerente durante uma explicação oral:

1. O Requerente deve abordar a equivalência *in vivo* quando os medicamentos são utilizados com e sem os seus espaçadores
2. Deve ser abordada uma comparação entre o medicamento de teste e o medicamento de referência no que respeita à deposição pulmonar (Estudo 2007-76-DOS-6)

O Requerente respondeu às questões pendentes numa Explicação Oral que teve lugar durante a reunião de Novembro do CHMP. O Requerente pôde apresentar e interpretar os dados do estudo de deposição pulmonar (Estudo 2007-76-DOS-6), e estes novos dados *in vitro* (sem espaçador em ambiente normal e húmido e com espaçador em ambiente normal) sugeriram uma distribuição de tamanhos de partículas semelhante entre o medicamento de teste e o medicamento de referência. O estudo farmacocinético de bioequivalência confirmou igualmente que ambos os medicamentos possuem o mesmo perfil de segurança sistémica, dado que ficou demonstrada a bioequivalência dos níveis sistémicos (AUC e $C_{máx}$). Além disso, o estudo demonstrou indirectamente a mesma deposição nos pulmões, com uma tendência para uma deposição mais profunda com base num índice superior de $C_{máx}$ e num $T_{máx}$ mais curto. Segundo o CHMP, não é expectável que esta pequena diferença seja clinicamente significativa, pelo que não parece ser necessária a realização de um estudo farmacodinâmico.

FUNDAMENTOS DO PARECER POSITIVO

O CHMP considerou que, com base na totalidade dos dados submetidos, incluindo os dados do estudo de deposição pulmonar (Estudo 2007-76-DOS-6), uma distribuição de tamanhos de partículas semelhante entre o medicamento de teste e o medicamento de referência pôde ser demonstrada. Os dados de bioequivalência farmacocinética confirmaram igualmente que o Sabumalin e o medicamento de referência possuem o mesmo perfil de segurança sistêmica, dado que a bioequivalência dos níveis sistêmicos (AUC e $C_{\text{máx}}$) foi demonstrada no âmbito da utilização com ou sem um espaçador. Em conclusão, um Potencial Risco Grave para a Saúde Pública deixou de ser identificado e o CHMP concluiu que os medicamentos são bioequivalentes e que o perfil de benefício-risco é positivo.

O CHMP,

- considerando demonstrada uma distribuição de tamanhos de partículas semelhante entre o medicamento de teste e o medicamento de referência,
- considerando que o Sabumalin e o medicamento de referência apresentam o mesmo perfil de segurança sistêmica, conforme demonstrado pela bioequivalência dos níveis sistêmicos (AUC e $C_{\text{máx}}$),
- tendo concluído que os medicamentos são bioequivalentes e que o perfil de benefício-risco é positivo,

recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo válidos são as versões finais elaboradas no âmbito do procedimento do Grupo de Coordenação, estabelecidas no Anexo III, relativamente ao Sabumalin e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

As versões válidas do Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo são as versões finais realizadas durante o procedimento do grupo de Coordenação.