

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR,
APLICANȚII ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentratia)</u>
Belgia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Danemarca		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Estonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Finlanda		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Germania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Grecia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol/Sandoz	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Ungaria		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Italia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	

		Germania	pressurizzata per				
Letonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Lituania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Olanda		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Norvegia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Polonia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	SalbuLEK	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Portugalia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Slovenia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	

Spania		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Suedia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Sabumalin	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	
Marea Britanie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Germania	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/doză	Suspensie de inhalat presurizată	Inhalatorie	

ANEXA II
CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU SABUMALIN ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Sabumalin este un inhalator pentru aerosol cu doză măsurată, care conține o suspensie de salbutamol sulfat 100 µg/puf, cu HFA 134a cu rol de agent propulsor. Cererile de introducere pe piață au fost înaintate ca cereri hibride în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și produsul de referință din UE este Sultanol Dosier-Aerosol 100µg/doză, spray, suspensie, (GlaxoSmithKline). Produsul de referință în SE este Ventolin Evohaler, 0,1 mg/doză (GlaxoSmithKline AB). Indicația urmărită este „Tratamentul simptomatic al bronhoconstricției determinate de astmul bronșic, bronșita cronică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și emfizem. Profilaxia astmului indus de efort și alergic.” Solicitantul a înaintat documentația privind eficacitatea și siguranța farmaceutică și clinică, dar un număr de state membre nu a considerat că produsul merită să fie aprobat numai pe baza datelor obținute *in vitro* care au fost înaintate. Obiecții majore au fost exprimate și pentru că principalele probleme legate de calitate (echivalența *in vitro* a produsului de referință) și de insuficiența studiilor clinice nu au putut fi rezolvate, procedura a fost remisă CHMP de către un număr de state membre opozante, cu motive de îngrijorare.

Evaluare critică

CHMP a adoptat o Listă de întrebări conținând o serie de probleme nerezolvate care să fie rezolvate și argumentate de solicitant. În urma evaluării răspunsului solicitantului la Lista de întrebări a CHMP, CHMP a considerat că răspunsurile prezentate nu susțin comparația între produsul solicitantului și produsul de referință. Datele furnizate despre distribuția particulelor în funcție de mărime nu au permis anticiparea unui tipar al depunerii la nivel pulmonar, afectând eficacitatea și siguranța clinică, iar distribuția aerodinamică a particulelor în funcție de mărime a fost semnificativ diferită între cele două produse. CHMP a concluzionat că produsul aplicat nu a arătat suficiente similitudini față de produsul de referință pentru a stabili echivalența terapeutică cu privire la eficacitate și siguranță clinică și de aceea a adoptat o Listă cu șapte elemente nerezolvate, pentru a fi rezolvată de către solicitant.

Întrebarea 1 - Solicitantul ar trebui să furnizeze protocolul comparațiilor in vitro ale distribuțiilor particulelor în funcție de mărime, în mediu uscat, în mediu umed și cu distanțier, unde toate informațiile relevante ar fi trebuit specificate în prealabil, de exemplu măsurile etalon obiective, necesare pentru a demonstra echivalența între etapele predefinite, cu un interval acceptat predefinit, loturile predefinite și metodele statistice predefinite. În mod similar, raportul final al celor trei comparații ar trebui furnizat, indicând datele studiului, datele brute și rezultatele studiului cu certificatul corespunzător de asigurare a calității.

Solicitantul a afirmat că nu a fost stabilit niciun protocol înainte de comparația *in vitro*, dar că au existat documente proprii cu criteriile predefinite utilizate și că loturile de produs testat au fost supuse testelor de eliberare și stabilitate conform cu protocoalele departamentului de control al calității. Solicitantul a furnizat protocoale specifice unice pentru fiecare problemă, pentru produsele testate și generice, demonstrând că modalitatea de a demonstra echivalența *in vitro* a urmărit un concept planificat și solid. În plus, solicitantul a asigurat un protocol final consolidat, format din toate protocoalele unice, combinate retrospectiv și un raport retrospectiv combinat pe baza tuturor rapoartelor studiilor corespunzătoare, care a inclus datele brute și rezultatele studiilor.

CHMP a luat notă de răspunsul solicitantului, dar a considerat că datele nu au fost analizate conform cerințelor metodologice pentru comparația clinică. Noul protocol oficial al analizelor retrospective efectuate și noul raport final al datelor *in vitro* au indicat că 90% din intervalul de încredere a rămas în afara intervalului acceptat de 15% sau 20% pentru etapa 0, etapa 1 și etapa 2, dar a respectat intervalul de încredere de 20%, fiind în afara celui de 15% pentru etapa 3. CHMP nu a fost de acord cu faptul că această cantitate de medicament este prea mică pentru a fi relevantă și de aceea nu a susținut mai departe afirmația

solicitantului că etapa 1 este legată doar de siguranță. Metoda combinării dozelor utilizată și adăugarea distanțierului maschează probabil diferențele de calitate dintre cele două produse. De aceea, CHMP a considerat că sunt necesare datele in vivo pentru a confirma echivalența terapeutică.

Întrebarea 2 - Justificarea solicitantului legată de alegerea metodei de combinare a etapelor nu este acceptabilă. Solicitantul ar trebui să justifice:

- a. De ce comparația tuturor etapelor individuale nu este mai discriminativă pentru determinarea diferențelor între formulele care ar putea avea relevanță clinică*
- b. De ce particulele de la 6 μm până la 8 μm, care sunt depuse în etapa 1, sunt luate în considerare numai din punct de vedere al siguranței.*
- c. Solicitantul ar trebui să discute de ce intervalele particulelor depuse în căile respiratorii intratoracice mari sunt combinate, în loc să fie investigate cu cea mai mare acuratețe și precizie, în cel mai mare număr posibil de categorii (etape).*

Solicitantul a furnizat datele in vitro pentru a demonstra echivalența in vitro între produsul testat și produsul de referință și a prezentat justificările pentru combinarea datelor, incluzând o a doua combinare, prin utilizarea următoarelor etape grupate: Gâtul separat (depunerea orofaringiană, de unde și doza înghițită), Combinarea 1: Etapele 0, 1 și 2 (particule mari irespirabile depuse în căile respiratorii superioare, care pot fi ignorate, fiind ne semnificative statistic), Combinarea 2: Etapele 3, 4 și 5 (doză cu particule fine (FPD), cu diametrul între 1,1 și 4,5 μm, depuse pe bronhii și anticiparea eficacității bronhodilației in vivo și a C_{max} (biodisponibilității pulmonare precocă)) și Combinarea 3: Etapele 6, 7 și Filtrul (reflectă particulele extrafine depuse în alveole). Particulele >4,5 μm sunt înghițite și contribuie printr-o cantitate neglijabilă la biodisponibilitatea sistemică precocă (sub formă de C_{max}) și la reacțiile adverse de vârf ale salbutamolului inhalat. Solicitantul a afirmat că datele in vitro prezentate pot prezice bioechivalența farmacocinetică pentru C_{max} și pentru răspunsul maximal al căilor respiratorii și pentru răspunsul sistemic mediate de receptori beta-2 adrenergici, determinate în principal de biodisponibilitatea pulmonară.

a) Solicitantul a citat schița de proiect EMEA pentru Ghidul legat de produsele inhalatorii orale (OIP), care oferă posibilitatea combinării diferitelor etape ale impactorului în cascadă Andersen. Mărimea particulei este una din cele mai semnificative caracteristici, care influențează depunerea în tractul respirator și care poate fi determinată utilizând măsurătorile impactorului în cascadă, deși comparația in vitro trebuie efectuată pe baza etapelor impactorului sau pe baza unor etape grupate justificate, relevante pentru eficacitate și siguranță. Motivul pentru combinarea etapelor este acela de a asigura discriminarea în funcție de depunerea pulmonară, iar măsurarea mărimii particulelor cu un instrument, cum este impactorul, este o modalitate de a obține informații despre mărimea particulelor din medicația aerosolizată și despre distribuția particulelor în funcție de mărime. Cantitatea de salbutamol depusă în plămân sau în anumite regiuni ale acestuia are relevanță clinică și de aceea etapele unice ale impactorului reprezintă o anumită mărime a particulei sau un interval de mărime corelat cu locul de depozitare. Cu toate acestea, pentru unele substanțe, eficacitatea și siguranța clinică nu sunt reprezentate de o anumită etapă, ci de un interval de etape și de aceea comparația etapelor individuale nu poate determina diferențele între formulele care ar putea avea relevanță clinică.

b) Solicitantul, într-adevăr, a considerat că cea care determină în final eficacitatea bronhodilației este cantitatea de particule respirabile <4,7 μm, mai ales pentru etapele 3/4/5 (adică mărimea particulelor între 1,1-4,7 μm), care corespund unei depuneri bronșice la nivelul mușchiului neted din căile respiratorii, unde sunt localizați receptori beta-2 adrenergici. Cantitatea de salbutamol accelerată în timpul etapelor care au inclus gâtul/0/1/2 este irespirabilă (adică >4,7 μm) și va corespunde unor particule mai mari depuse în orofaringe (etapa gâtului) și căile respiratorii superioare (etapele 0/1/2). Studiile de farmacocinetică și farmacodinamică au arătat că fracția înghițită din depunerile orofaringiene contribuie cu o cantitate neglijabilă la biodisponibilitatea sistemică precocă și la reacțiile adverse maxime ale salbutamolului inhalat și că există numai o absorbție directă neglijabilă din orofaringe.

c) Combinarea etapelor este justificată prin siguranță și eficacitate, luând în considerare particularitățile salbutamolului și nivelul său de acțiune. Conform solicitantului, o comparație a rezultatelor modalităților diferite (etapele individuale 3, 4 și 5 față de etapele combinate 3/4/5) demonstrează faptul că, exceptând

etapa 3 (sub limita de 15%), ambele modalități duc la rezultate comparabile. Diferența din etapa 3 atinge o diferență medie de numai 3,27% (adică 38,17 μg) din doza particulelor fine combinate din etapele 3/4/5. Nu se așteaptă ca această diferență să aibă relevanță clinică și cele două produse sunt, de aceea, considerate a avea un răspuns bronhodilatator echivalent. Solicitantul a concluzionat că datele in vitro și relevanța clinică neglijabilă ale diferențelor determinate sunt susținute de studiul in vivo furnizat.

CHMP a luată notă de poziția solicitantului, dar a considerat că acest lucru simplifică prea mult efectul tuturor particulelor generate în tractul respirator și cel digestiv și că este dificil de definit rolul etapelor individuale în funcție de siguranță și eficacitate, trebuind luate în considerare efecte precum diferențele dintre tiparele respiratorii, viteza aerosolului la intrarea în căile respiratorii și forma penei. Mai mult, CHMP nu a fost de acord cu faptul că particulele mai mari de 6 μm nu sunt relevante pentru a demonstra eficacitatea, tocmai pentru că asemenea particule mari pot penetra în căile respiratorii periferice. Datele in vitro fără distanțier sugerează inferioritatea etapelor 0, 1, 2 și 3 și în mod similar și a etapelor 4, 5, 6, 7 și a etapei de filtru, lucru care sugerează o C_{max} similară și o ASC superioară sau ASC similară în cazul în care cantitatea mică din etapele 0/1/2 a fost neglijată. Studiul de bioechivalență in vivo arată o superioritate echivalentă, dar semnificativă statistic pentru produsul testat, pentru C_{max} și un T_{max} mai mic, indicând faptul că produsul testat are o depunere periferică ușor mai mare. De aceea pot fi relevante diferența de mărime/formă a norului sau mediul umed care există în arborele respirator. Testele in vitro efectuate în mediu umed arată o non-echivalență datorită superiorității din etapele cu particulele cele mai fine, atât separate, cât și după combinare

Întrebarea 3 - Justificarea solicitantului pentru a lărgi intervalul de acceptare din schița de proiect a ghidului nu este acceptabilă. Solicitantul ar trebui să furnizeze dovezi bazate pe studii clinice sensibile (preferabil studii care investighează potența relativă) pentru ipoteza că o diferență de 20% nu are relevanță clinică.

Solicitantul a afirmat că pentru studiile de farmacocinetică echivalența este demonstrată prin convenție, prin aplicarea unei limite de +/- 20% pentru 90% din intervalul de încredere și de aceea a aplicat aceste limite comparației dozelor cu particule fine, cu toate că ghidul recent al EMEA recomandă limite de +/- 15% pentru echivalența in vitro și limite de +/- 20% pentru echivalența farmacocinetică in vivo. Solicitantul a considerat că extinderea limitelor la +/- 20% este justificată și a demonstrat că rezultatele obținute sunt cuprinse în intervalul de +/- 15%, cu excepția etapei 3. Pentru etapele cu particule extrafine (<1,1 μm), a fost de asemenea arătată echivalența, cu excepția depunerii în timpul etapei filtru (în afara valorii de +15%, dar până în cea de +20%). În termeni absoluți valorile din afara limitelor de +/- 20% reprezintă o diferență medie neglijabilă, irelevantă clinic în contextul unei potențiale creșteri generale în cadrul expunerii sistemice. Pe baza schiței de proiect a ghidului produselor inhalatorii orale, solicitantul a inițiat două studii de farmacocinetică, ambele cu o doză unică administrată de 800 μg de salbutamol, la voluntari sănătoși: studiile 2007-59-DOS-5 (studiu despre siguranța sistemică) și 2007-76-DOS-6 (studiu despre depunerea pulmonară). După cum s-a observat în analizele interimare, variabilitatea individuală din studiul despre depunerea pulmonară este de aproape două ori mai mare decât cea din studiul despre siguranța sistemică, demonstrând că variabilitatea crește numai când este evaluată depunerea pulmonară. Solicitantul a considerat că rezultatele studiului 2007-59-DOS-5 demonstrează bioechivalența în funcție de frecvența și extensia absorbției sistemice totale a salbutamolului inhalat. Pe baza raportului de specialitate înaintat bazat pe studiul 2007-76-DOS-6, solicitantul a concluzionat că „datele in vitro prezentate pentru doza de particule fine și datele in vivo despre biodisponibilitatea pulmonară, cu C_{max} arătând clar prezența echivalenței terapeutice, sunt în limitele de 20% atât pentru căile respiratorii, cât și pentru efectele de vârf mediate de receptorii beta-2 adrenergici sistemici. Mai mult, datele in vitro despre depunerea particulelor mai mari, împreună cu biodisponibilitatea totală (plămân + gât) sistemică sub formă de ASC, demonstrează echivalența generală sistemică. Pe baza acestor date, cele două formule sunt considerate a arăta un raport de echivalență terapeutică și că pot fi inter-schimbate clinic.”

CHMP a afirmat că schița de proiect pentru ghid a propus o abordare mai conservatoare a intervalului de acceptare aplicat, mai ales datorită lipsei de experiență în acest domeniu și a faptului că metoda combinării poate masca diferențele la nivelul produselor evaluate, așa cum este și cazul produsului în discuție. CHMP a

opinat că studiul de bioechivalență (2207-59-DOS-5) a demonstrat echivalența profilului de siguranță când nu este utilizat un distanțier, dar și valorile similare ale $C_{\max}$ și $T_{\max}$.

Întrebarea 4 - datele brute ale comparației cu distanțier nu au fost furnizate și nici datele brute, nici rezultatele obținute în mediu umed nu au fost furnizate și discutate.

Solicitantul a furnizat datele brute obținute în mediu umed, care au demonstrat clar că în condiții de umiditate nu se schimbă caracteristicile aerodinamice ale particulelor de salbutamol sulfat. În plus, deoarece au fost înaintate două studii clinice pentru a demonstra echivalența in vivo și pentru a confirma datele in vitro, rezultatele in vitro obținute în mediu umed devin mai puțin importante. De asemenea, solicitantul a decis generarea unor date suplimentare legate de distanțier pentru a obține informații mai sigure despre distribuția particulelor în funcție de mărime când aparatele de inhalare comparate sunt fixate la respectivele lor dispozitive de distanțiere. Datele arată clar că distanțierul induce o depleție semnificativă a particulelor mari în gât și o creștere a dozei de particule fine (particule $<5 \mu\text{m}$), cu intervale de încredere pentru etapele unice ale impactorului în limitele de $\pm 20\%$, cu excepția etapei 0. Solicitantul a considerat că datele generale demonstrează că utilizarea distanțierului duce la aceeași extensie crescută a echivalenței in vitro, ca și testarea inhalatorului fără acest dispozitiv. CHMP a luat notă de includerea datelor brute cerute, dar a considerat că rezultatele nu demonstrează similitudinea între toate etapele și de aceea a fost dificilă concluzionarea asupra echivalenței terapeutice. CHMP a cerut solicitantului să furnizeze datele dintr-un studiu farmacocinetic cu utilizarea concomitentă a unui distanțier.

Întrebarea 5 - Solicitantul ar trebui să justifice de ce produsul este considerat echivalent când compararea mărimii particulei în cazul utilizării unui distanțier nu poate demonstra echivalența în combinarea gât + etapa 0 + etapa 1, combinare dorită de solicitant în intervalul de acceptare de 20% și combinarea etapelor 2 + 3, așa cum au fost dorite de solicitant, cu intervalul de acceptare de 15%, mai ales pentru că mărimea mostră a acestei comparații nu a fost calculată adecvat.

Urmând o cerere suplimentară pentru studiile clinice cu distanțier solicitantul a decis extinderea studiului anterior de echivalență in vitro cu distanțier pentru a include 7 loturi generice și 10 de referință (în comparație cu 2 și 3 anterior). Limitele de echivalență au fost stabilite la 80 – 125%. Pentru etapele cu depunere mică de particule și deviație standard relativ mare este în mod particular importantă atingerea unui interval de încredere între limitele definite. Comparația etapei unice a arătat că cele mai multe valori sunt cuprinse în intervalul de $\pm 15\%$ (cu excepția etapelor 0, 1 și filtru) și că după combinare toate valorile erau în intervalul de $\pm 15\%$. Raportul particule fine/doză a fost de 1,01 și intervalul de încredere corespunzător a fost de 0,97 – 1,04; datele au demonstrat astfel clar că efectul așteptat al distanțierului este identic atât pentru produsul testat, cât și pentru cel de referință. De asemenea, solicitantul a inclus rezultatele dintr-un studiu farmacocinetic comparativ care evalua siguranța sistemică, prin care demonstrează echivalența și consideră că echivalența valorilor $C_{\max}$ identificate în studiul de siguranță sistemică susține anticiparea unei biodisponibilități pulmonare echivalente și o depunere pulmonară echivalentă. CHMP a notat datele suplimentare dar a rămas de părere că metoda combinării maschează diferențele dintre produsele test și că în plus distanțierul utilizat a scăzut cantitatea de particule mari și a crescut cantitatea de particule fine. Cu toate că afirmația solicitantului că studiul de bioechivalență farmacocinetică a demonstrat echivalența fără distanțier a fost aprobată, CHMP nu a susținut presupunerea că datele obținute prin utilizarea unui distanțier furnizează aceleași dovezi de echivalență și de aceea, a considerat că studiul farmacocinetic cu distanțier este obligatoriu.

Întrebarea 6 - La prima parte a întrebării 5 din lista de elemente nerezolvate, „Solicitantul ar trebui să discute stabilitatea de stocare a produsului, în lumina studiilor care demonstrează că orientarea dispozitivului inversă și cea pe orizontală sunt cele mai stabile” nu s-a răspuns în totalitate, deoarece au fost furnizate discuțiile despre poziționarea verticală și orizontală, dar nu și despre orientarea inversă. Solicitantului i s-a cerut să prezinte această discuție.

Cu privire la stabilitatea stocării, solicitantul a completat studiul deja furnizat cu datele comparative despre stocarea în poziție inversă și a constatat că toate dozele investigate pentru produsul generic corespund cu dozele specifice furnizate pentru o perioadă de stocare de până la 7 zile. Scurgerea nedorită din formula de suspensie în recipient nu are loc dacă recipientele sunt stocate în poziție inversă sau orizontală, dar se poate

produce dacă inhalatorul este stocat în poziție verticală. Rezultatele furnizate per ansamblu indică în mod clar non-inferioritatea produsului generic față de produsul de referință și solicitantul a considerat că ambele produse sunt complet interschimbabile. În timpul dezvoltării medicamentului solicitantul a optimizat aplicatorul, modificând forma dispozitivului pentru a face posibilă stocarea aplicatorului în cele două poziții de stocare identificate și cerute. Funcționalitatea aplicatorului nu este afectată și de aceea norul de aerosol și distribuția aerodinamică în funcție de mărime a particulelor rămân neschimbate. CHMP a recunoscut îmbunătățirile aduse dispozitivului și a fost de acord cu răspunsul solicitantului, problema fiind considerată rezolvată.

Întrebarea 7 - Pentru a completa studiul comparativ între produsele de referință și cele test ar trebui efectuat un studiu comparativ după stocarea în poziție orizontală (0°C) (etapa inițială a vieții unui dispozitiv și a unui recipient parțial gol), pentru a confirma similitudinea comportamentului lor.

Așa cum s-a afirmat anterior, solicitantul a furnizat studii inițiale despre produsul testat completate cu un studiu al produsului de referință; CHMP a considerat că deși datele demonstrează efectul poziției inhalatorului cu doză măsurată asupra dozei depuse, acest efect este observat atât la produsul testat, cât și la cel de referință. De aceea, CHMP a concluzionat că produsele trebuie considerate ca intersanjabile.

Concluzia evaluării răspunsului solicitantului la Lista de elemente nerezolvate

În concluzie, CHMP a considerat că răspunsurile solicitantului la Lista de elemente nerezolvate permit comitetului să concluzioneze că produsul testat și cel de referință sunt similare atunci când sunt utilizate fără distanțier, în ceea ce privește siguranța. Cu toate acestea, echivalența între produsele testate și cele de referință nu a fost încă demonstrată în totalitate, deși acest lucru ar putea fi rezolvat prin înaintarea unei analize a datelor din studiul 2007-76-DOS-6, CHMP cerând ca cele două elemente nerezolvate să fie discutate de solicitant în timpul explicației orale:

1. Solicitantul ar trebui să asigure echivalența in vivo când produsele sunt utilizate împreună cu distanțierele lor
2. Ar trebui efectuată și o comparație între produsele de referință și cele test, legată de depunerea pulmonară (studiul 2007-76-DOS-6)

Solicitantul a răspuns elementelor nerezolvate în timpul explicației orale din cadrul întâlnirii CHMP din noiembrie. Solicitantul a prezentat și interpretat datele din studiul despre depunerea pulmonară (studiul 2007-76-DOS-6), și noile date in vitro (fără distanțier, într-un mediu normal și unul umed și cu distanțier în mediu normal) au sugerat o distribuție dependentă de mărimea particulelor similară între produsul testat și cel de referință. Studiul de bioechivalență farmacocinetică a confirmat de asemenea că ambele produse au același profil de siguranță sistemică, bioechivalența la nivel sistemic (ASC și C_{max}) fiind demonstrată. În plus, studiul a demonstrat indirect aceeași depunere pulmonară, cu tendința unei depuneri pulmonare mai profunde pe baza unui raport mai mare al C_{max} și mai mic al T_{max}. În opinia CHMP, această diferență mică nu este anticipată a fi semnificativă clinic și studiul de farmacodinamică nu pare a fi necesar.

MOTIVELE AVIZULUI POZITIV

CHMP a opinat că, pe baza totalității datelor furnizate, inclusiv a datelor din studiul despre depunerea pulmonară (studiul 2007-76-DOS-6), a putut fi demonstrată o distribuție similară în funcție de mărimea particulelor între produsul testat și cel de referință. Datele de bioechivalență farmacocinetică au confirmat și faptul că Sabumalin și produsul de referință au același profil de siguranță sistemică, bioechivalența la nivel sistemic (ASC și Cmax) fiind demonstrate cu sau fără a folosi un distanțier. În concluzie, nu a mai fost identificat un risc potențial serios asupra sănătății publice, iar CHMP a concluzionat că produsele sunt bioechivalente și că raportul beneficiu-risc este pozitiv.

Întrucât

- CHMP a considerat că a fost demonstrată o distribuție similară în funcție de mărimea particulelor între produsul testat și cel de referință,
- CHMP a considerat că produsul de referință are același profil de siguranță sistemică, demonstrat prin bioechivalența la nivel sistemic (ASC și Cmax),
- CHMP a concluzionat că produsele sunt bioechivalente și că raportul beneficiu-risc este pozitiv,
- CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care au fost obținute versiunile finale în timpul procedurii grupului de coordonare pentru rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, astfel cum se menționează în anexa III pentru Sabumalin și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul aprobate sunt versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.