

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKACH, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČI, V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u> <u>Názov</u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Belgicko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Dánsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Estónsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Fínsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Nemecko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Grécko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Maďarsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	

Taliansko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione pressurizzata per	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Lotyšsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Litva		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Holandsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Nórsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Poľsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	SalbuLEK	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Portugalsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Slovinsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	

			tlakom				
Španielsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Švédsko		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Sabumalin	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	
Veľká Británia		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemecko	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dávka	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Inhalačné použitie	

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU SABUMALIN A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Sabumalin je dávkovací aerosólový inhalátor obsahujúci suspenznú liekovú formuláciu salbutamol sulfátu 100 µg/vstreknutie, s nosičom HFA 134a. Povolenia na uvedenie na trh boli predložené ako hybridné žiadosti v zmysle článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES a referenčným liekom EÚ je Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dávka, Druckgasinhalation, suspenzia, (GlaxoSmithKline). Referenčným liekom na vedecké hodnotenie je Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dávka (GlaxoSmithKline AB). Požadovaná indikácia je „Symptomatická liečba bronchokonstrikcie spôsobenej bronchiálnou astmou, chronickou bronchitídou, chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou (COPD) a emfyzémom. Prevencia astmy vyvolanej fyzickou námahou a alergénmi.“ Žiadateľ predložil farmaceutickú dokumentáciu a dokumentáciu klinickej účinnosti a bezpečnosti, ale niektoré členské štáty sa domnievali, že schválenie lieku sa nemôže zakladať iba na predložených *in vitro* údajoch. Boli vznesené vážnejšie výhrady a vzhľadom na to, že hlavné problémy kvality (ekvivalencia *in vitro* s referenčným liekom) a nedostatočnosť klinických štúdií sa nedali vyriešiť, niekoľko namietajúcich dotknutých členských štátov postúpilo túto vec výboru CHMP.

Kritické hodnotenie

Výbor CHMP prijal zoznam otázok zhŕňajúcich nevyriešené problémy, na ktoré sa treba zamerať a odôvodniť ich žiadateľom. Po hodnotení odpovede žiadateľa na zoznam otázok CHMP, výbor CHMP usúdil, že predložené odpovede nepodporujú porovnateľnosť lieku žiadateľa s referenčným liekom. Predložené údaje o rozložení veľkosti častíc neumožňujú prognózu modelu ukladania lieku v pľúcach, ktoré ovplyvňuje klinickú účinnosť a bezpečnosť a aerodynamické rozloženie veľkosti častíc sa medzi týmito dvoma liekmi značne líšilo. Výbor CHMP usúdil, že liek z predloženej žiadosti nepreukázal dostatok podobnosti s referenčným liekom nato, aby sa mohla určiť terapeutická ekvivalencia vzhľadom na účinnosť a bezpečnosť, a preto prijal zoznam siedmich nevyriešených problémov, na ktoré sa žiadateľ má zamerať.

Otázka 1 - Žiadateľ by mal poskytnúť protokol in vitro porovnaní o rozložení veľkosti častíc v suchých podmienkach, vlhkých podmienkach a s inhalačnou pomôckou, pričom všetky dôležité informácie majú byť stanovené vopred, t.j. cieľ, veľkosť vzorky potrebná na preukázanie ekvivalencie vo vopred určených zložených úsekoch v rámci vopred stanoveného rozpätia prijatia, vopred stanovených šaržiah a vopred stanovených štatistických metódach. Podobne by mala byť poskytnutá záverečná správa z týchto troch porovnaní s uvedením dátumov štúdií, nespracovaných údajov a výsledkov štúdie so zodpovedajúcim osvedčením o zaistení kvality.

Žiadateľ uviedol, že predtým v *in vitro* porovnaní nebol stanovený protokol, ale boli použité interné dokumenty s vopred určenými kritériami a že šarže testovaných liekov boli vystavené skúšaniam uvoľnenia a stability podľa protokolov poskytnutých úsekom kontroly kvality. Žiadateľ poskytol konkrétne protokoly k jednotlivým otázkam na testovaný a generický liek, preukazujúce, že postup na preukázanie *in vitro* ekvivalencie sa realizoval podľa plánovaného a spoľahlivého rozpisu. Žiadateľ okrem toho poskytol spoločný výsledný protokol obsahujúci všetky jednotlivé protokoly retrospektívne zlúčené a retrospektívne zlúčenú správu zo všetkých príslušných správ štúdie vrátane nespracovaných údajov a výsledkov štúdie.

Výbor CHMP vzal odpoveď žiadateľa na vedomie, ale usúdil, že údaje neboli analyzované podľa metodických požiadaviek na klinické porovnávanie. Nový formálny protokol vykonanej retrospektívnej analýzy a nová výsledná správa o *in vitro* údajoch naznačovali, že 90 % intervalu spoľahlivosti (CI) zostalo mimo rozpätia prijatia 15 % alebo 20 % pre úsek 0, úsek 1 a úsek 2 a v rámci 20 % CI, ale viac ako 15 % CI pre úsek 3: 90 % CI. Výbor CHMP nesúhlasil s tým, že toto

množstvo lieku je príliš malé nato, aby bolo významné a výbor preto nemohol podporiť tvrdenie žiadateľa o tom, že úsek 1 je spojený len s bezpečnosťou. Použitá metóda zlučovania a pridanie inhalačnej pomôcky slúži pravdepodobne na zahľadanie rozdielov kvality medzi týmito dvoma liekmi. Preto výbor CHMP usúdil, že na potvrdenie terapeutickkej ekvivalencie budú potrebné údaje in vivo.

Otázka 2 - Odôvodnenie zlučovania úsekov vybraných žiadateľom nie je prípustné. Žiadateľ by mal odôvodniť:

- a) prečo porovnanie všetkých jednotlivých úsekov nie je viac rozlišujúce, aby mohlo odhaliť rozdiely medzi formuláciami lieku, ktoré by mohli mať klinický význam,*
- b) prečo častice od 6 μm alebo do 8 μm , ktoré sa ukladajú v úseku 1, sa zohľadňujú len z hľadiska bezpečnosti,*
- c) žiadateľ by mal podrobnejšie odôvodiť, prečo boli jednotlivé skupiny častíc, ktoré patria do rôznych rozpätí a ktoré sa ukladajú vo širokých intratorakálnych dýchacích cestách, zlúčené, namiesto toho, aby sa skúmali s čo najvyššou presnosťou a správnosťou v čo najväčšom možnom počte kategórií (úsekov).*

Žiadateľ poskytol na preukázanie in vitro ekvivalencie medzi testovaným liekom a referenčným liekom in vitro údaje a predložil odôvodnenie pre zlučovanie údajov včítane druhého zlučovania pomocou nasledujúcich zoskupených úsekov: osobitne krk (orofaryngeálne ukladanie a teda prehltnutá dávka), Zlúčenie 1: Úsek 0, 1, a 2 (veľké nedýchatelne častice ukladajúce sa v horných dýchacích cestách, ktoré sa dajú ignorovať ako klinicky nevýznamné), Zlúčenie 2: Úsek 3, 4 a 5 (dávka jemných častíc (FPD) medzi 1,1 a 4,5 μm ukladajúcich sa v prieduškách a nasvedčujúcich o účinnosti bronchodilatátora in vivo a o C_{max} (skorá biologická dostupnosť v pľúcach)), a Zlúčenie 3: Úsek 6, 7, a filter (odráža mimoriadne jemné častice ukladajúce sa v pľúcnych alveolách). Častice >4,5 μm sa prehltávajú a prispievajú zanedbateľnou časťou ku skorej systémovej biologickej dostupnosti (ako C_{max}) a maximálnym nežiaducim udalostiam inhalovaného salbutamolu. Žiadateľ uviedol, že predložené údaje *in vitro* môžu napovedať o farmakokinetickej bioekvivalencii pre C_{max} a pre maximálne odpovede dýchacích ciest a systémové odpovede sprostredkované beta-2 adrenoceptormi, ktoré sú určené najmä biologickou dostupnosťou pľúc.

a) Žiadateľ citoval návrh usmernenia agentúry EMEA o orálne inhalovaných liekoch (OIP), ktorý ponúka možnosť skladať rôzne úseky Andersenovho kaskádového impaktora. Veľkosť častíc sa považuje za jednu z najdôležitejších vlastností ovplyvňujúcich ukladanie v dýchacom trakte a možno ju určiť pomocou meraní kaskádového impaktora, hoci in vitro porovnanie by malo byť vykonané na jeden úsek impaktora alebo odôvodnené zoskupené úseky, ktoré sú dôležité pre účinnosť a bezpečnosť. Dôvodom na skladanie úsekov je vytvárať rozlíšenie, pri ukladaní v pľúcach, a meranie veľkosti častíc je nástrojom, ako napr.: impaktor je spôsob, ako získať informácie o veľkosti častíc aerosólovaného lieku a rozložení veľkosti častíc. Množstvo salbutamolu ukladajúceho sa v pľúcach alebo určitých oblastiach pľúc má klinický význam, a preto jednotlivé úseky impaktora predstavujú určitú veľkosť častíc alebo rozpätie veľkostí, čo koreluje s miestom ukladania. Pre určité látky však klinická účinnosť a bezpečnosť nie je reprezentovaná konkrétnym úsekom, ale rozpätím úsekov, a preto porovnaním jednotlivých úsekov sa nedajú zistiť rozdiely medzi formuláciami, ktoré môžu byť klinicky významné.

b) Žiadateľ skutočne považoval množstvo vdychovateľných častíc <4,7 μm za faktor, ktorým sa nakoniec určí účinnosť bronchodilatátora, najmä pre úseky 3/4/5 (t.j. veľkosť častíc 1,1-4,7 μm), čo zodpovedá ukladaniu v prieduškách, kde sú umiestnené beta-2 adrenoreceptory hladkého svalstva dýchacích ciest. Množstvo salbutamolu, rozptýlené v úsekoch zahŕňajúce krk/0/1/2, nie je vdychovateľné (t.j. >4,7 μm) a bude zodpovedať väčším časticiam ukladánym v ústnej časti hltanu (orofarynx - úsek krku) a horných dýchacích ciest (úseky 0/1/2). Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie ukázali, že prehltnutý podiel z častíc ukladáných v orofaryngeálnej oblasti prispieva zanedbateľnou časťou ku skorej systémovej biologickej dostupnosti a maximálnym nežiaducim udalostiam inhalovaného salbutamolu a že z ústnej časti hltanu existuje len zanedbateľná priama absorpcia.

c) Skladanie úsekov je odôvodnené na základe bezpečnosti a účinnosti, berúc do úvahy osobitosti salbutamolu a miesto jeho pôsobenia. Podľa žiadateľa porovnanie výsledkov rôznych prístupov (jednotlivé úseky 3, 4 a 5 proti zloženým úsekom 3/4/5) ukazuje, že okrem úseku 3 (menej ako hranica -15 %), oba prístupy vedú k porovnateľným výsledkom. Rozdiel pre úsek 3 sa rovná priemernému rozdielu len 3,27 % (t.j. 38,17 µg) dávky zložených jemných častíc pre úseky 3/4/5. Nepredpokladá sa, že by tento rozdiel bol klinicky významný a tieto dva lieky sa preto považujú za vykazujúce ekvivalentnú odpoveď bronchodilatátora. Žiadateľ usúdil, že tieto *in vitro* údaje a zanedbateľný klinický význam zistených rozdielov boli podporené poskytnutou *in vivo* štúdiou.

Výbor CHMP vzal stanovisko žiadateľa na vedomie, ale usúdil, že toto príliš zjednodušuje vplyv všetkých vytvorených častíc na dýchací a tráviaci trakt a že je ťažké definovať úlohu jednotlivých úsekov pomocou parametrov bezpečnosti a účinnosti, pretože sa musia zohľadniť také účinky, ako sú rozdiely v modeloch dýchania, rýchlosť aerosólu pri vstupe do dýchacích ciest a aj tvar oblaku častíc. Výbor CHMP okrem toho nesúhlasil s tým, že by častice väčšie ako 6 µm neboli dôležité pri preukázaní účinnosti, keďže aj také veľké častice môžu preniknúť do periférnych dýchacích ciest. Údaje *in vitro* bez inhalačnej pomôcky naznačujú inferioritu v úsekoch 0, 1, 2 a 3 a podobnosť v úsekoch 4, 5, 6, 7 a úseku filtra, čo napovedá o podobnom C_{max} a superiorite AUC alebo podobnosti AUC, ak by malé množstvo v úsekoch 0/1/2 bolo zanedbateľné. Štúdia bioekvivalencie *in vivo* ukazuje ekvivalentnú, ale štatisticky významnú superioritu pre testovaný liek pri C_{max} a kratší T_{max} , čo naznačuje, že testovaný liek má trochu vyššie ukladanie v periférnych cestách. Odlišná veľkosť/tvar hmly aerosólu lieku alebo vlhké prostredie, ktoré v dýchacom strome existuje, preto môžu byť dôležité. Vykonané testy *in vitro* vo vlhkom prostredí ukazujú neekvivalenciu kvôli superiorite v etapách s najjemnejšími časticami, ale oddelene a po zložení.

Otázka 3 - Tvrdenie žiadateľa o rozšírení rozpätia prijatia prevzatom z návrhu usmernenia nie je prípustné. Žiadateľ by mal na základe citlivých klinických štúdií (najlepšie štúdií skúmajúcich relatívnu silu) poskytnúť dôkaz o tom, že rozdiel 20 % nemá klinický význam.

Žiadateľ uviedol, že pre farmakokinetické štúdie je ekvivalencia bežne preukazovaná s použitím hranice $\pm 20\%$ pre 90 % interval spoľahlivosti (CI), a preto použil tieto hranice na porovnanie FDP, napriek nedávnomu usmerneniu EMEA odporúčajúcemu hranicu $\pm 15\%$ pre *in vitro* ekvivalenciu a hranicu $\pm 20\%$ pre farmakokinetickú *in vivo* ekvivalenciu. Žiadateľ uvažoval, že rozšírenie hraníc na $\pm 20\%$ sa dá odôvodniť a ukázal, že získané výsledky zodpovedali rozpätiu $\pm 15\%$ s výnimkou úseku 3. Pri úsekoch, ktoré predstavujú mimoriadne jemné častice ($<1,1\mu m$), bola ekvivalencia tiež preukázaná, okrem ukladania v úseku filtra (viac ako $+15\%$, ale menej ako $+20\%$). V absolútnych číslach predstavujú hodnoty mimo hranice $\pm 20\%$ zanedbateľný priemerný rozdiel, ktorý je v kontexte celkového potenciálneho rastu systémovej expozície klinicky nevýznamný. Na základe návrhu usmernenia OIP žiadateľ začal s dvoma farmakokinetickými štúdiami, obe s podaním jedinej dávky 800 µg salbutamolu zdravým dobrovoľníkom: štúdie 2007-59-DOS-5 (štúdia systémovej bezpečnosti) a 2007-76-DOS-6 (štúdia ukladania v pľúcach). Ako ukázala priebežná analýza, intraindividuálna variabilita pre štúdiu ukladania v pľúcach je asi dvakrát tak vysoká ako pre štúdiu systémovej bezpečnosti, čo ukazuje, že variabilita sa zvyšuje len vtedy, ak sa hodnotí len ukladanie v pľúcach. Žiadateľ sa domnieval, že výsledky zo štúdie 2007-59-DOS-5 ukazujú bioekvivalenciu v parametroch rýchlosti a rozsahu celkovej systémovej absorpcie inhalovaného salbutamolu. Na základe predloženej odbornej správy zo štúdie 2007-76-DOS-6 žiadateľ usúdil, že „predložené *in vitro* údaje pre dávku jemných častí a *in vivo* údaje pre biologickú dostupnosť pľúc ako C_{max} jasne poukazujú na výskyt terapeutickej ekvivalencie v rámci hraníc 20 % pre maximálne účinky sprostredkované aj dýchacími cestami, aj systémovými beta-2 adrenoreceptormi. Okrem toho *in vitro* údaje pre ukladanie väčších častíc spolu s celkovou (t.j. pľúcnou + črevnou) systémovou biologickou dostupnosťou ako AUC tvoria dôkaz o celkovej systémovej ekvivalencii. Na základe týchto údajov sa tieto dve liekové formulácie považujú za vykazujúce ekvivalentný terapeutický pomer a za vzájomne zameniteľné“.

Výbor CHMP uviedol, že návrh usmernenia ponúkol konzervatívnejší prístup k použitému rozpätiu prijatia hlavne kvôli nedostatku skúseností a skutočnosti, že zlučovanie môže zahľadzovať rozdiely v hodnotených liekoch, ako je to aj v prípade aktuálneho lieku. Výbor CHMP bol toho názoru, že

bioekvivalenčná štúdia (2207-59-DOS-5) preukázala ekvivalenciu v bezpečnostnom profile, ak sa používa bez inhalačnej pomôcky ako aj podobné hodnoty C_{max} a T_{max} .

Otázka 4 - Nespracované údaje z porovnania s inhalačnou pomôckou neboli poskytnuté, a neboli poskytnuté ani prediskutované ani nespracované údaje, ani výsledky vo vlhkých podmienkach.

Žiadateľ poskytol nespracované údaje získané za vlhkých podmienok, ktoré jasne ukazovali, že aerodynamické vlastnosti salbutamol sulfátu sa za vlhka nemenia. A keďže sú predložené dve klinické štúdie na preukázanie ekvivalencie *in vivo* a na potvrdenie *in vitro* údajov, *in vitro* výsledky získané za vlhkých podmienok sa stávajú menej dôležitými. Žiadateľ sa tiež rozhodol vytvoriť ďalšie údaje s inhalačnou pomôckou, aby získal spoľahlivejšie informácie o rozložení veľkosti častíc pri porovnaní inhalátorov vybavených príslušnými inhalačnými pomôckami. Tieto údaje jasne ukazujú, že inhalačná pomôcka vyvoláva značné zredukovanie veľkých častíc v krku a zvýšenie dávky jemných častíc (častíc < 5 μm), s intervalmi spoľahlivosti pre jednotlivé úseky impaktora v rámci hranice $\pm 20\%$, s výnimkou úseku 0. Žiadateľ usúdil, že celkové údaje ukazujú to, že použitie inhalačnej pomôcky spôsobilo rovnako vysokú mieru *in vitro* ekvivalencie ako testovanie inhalátora bez tejto pomôcky. Výbor CHMP vzal na vedomie, že požadované nespracované údaje boli zohľadnené, pričom však usúdil, že tieto výsledky nepreukázali podobnosť vo všetkých úsekoch a že je preto ťažké potvrdiť terapeutickú ekvivalenciu. Výbor CHMP požadoval, aby žiadateľ poskytol údaje z FK štúdie so súbežným použitím inhalačnej pomôcky.

Otázka 5 - Žiadateľ by mal odôvodniť, prečo sa liek považuje za ekvivalentný, keď sa porovnaním veľkosti častíc s inhalačnou pomôckou nedokáže preukázať ekvivalencia v zložení krk + úsek 0 + úsek 1, zlučené podľa požiadavky žiadateľa s rozpätím prijatia 20 %, a zložení úsekov 2 + 3, podľa požiadavky žiadateľa s rozpätím prijatia 15 %, a to najmä preto, že veľkosť vzorky tohto porovnania nebola správne vypočítaná.

Po ďalšej požiadavke na klinické štúdie s inhalačnou pomôckou sa žiadateľ rozhodol rozšíriť predtým predloženú štúdiu ekvivalencie *in vitro* s použitím inhalačnej pomôcky o zahrnutie 7 generických a 10 referenčných šarží (v porovnaní s predošlými 2 a 3). Hranice ekvivalencie boli určené ako 80 - 125 %. Pre úseky s malým ukladáním častíc a relatívne vysokou štandardnou odchýlkou je mimoriadne dôležité dosiahnuť interval spoľahlivosti v rámci definovaných hraníc. Porovnanie jednotlivých úsekov odhalilo, že väčšina hodnôt leží v rámci rozpätia $\pm 15\%$ (okrem úseku 0, 1 a filtra) a po zložení boli všetky hodnoty v rámci rozpätia $\pm 15\%$. Pomer dávky jemných častíc bol 1,01 a zodpovedajúci interval spoľahlivosti 0,97 – 1,04 a údaje preto jasne ukazujú, že očakávaný vplyv inhalačnej pomôcky je rovnaký pre testovaný aj referenčný liek. Žiadateľ tiež zaradil výsledky z komparatívnej farmakokinetickej štúdie hodnotiacej systémovú bezpečnosť, ktoré ukazujú ekvivalenciu a uvažoval, že ekvivalencia hodnôt C_{max} tak, ako je určené zo štúdie systémovej bezpečnosti podporuje prognózu o ekvivalentnej biologickej dostupnosti pľúc a ekvivalentnom ukladaní v pľúcach. Výbor CHMP zohľadnil tieto ďalšie údaje, ale naďalej zastával názor, že metóda zlučovania zahľadá rozdiely medzi testovanými liekmi a okrem toho použitá inhalačná pomôcka znížila podiel väčších častíc a zvýšila podiel jemných častíc. Hoci sa potvrdilo tvrdenie žiadateľa, že FK bioekvivalenčná štúdia preukázala ekvivalenciu bez inhalačnej pomôcky, výbor CHMP nepodporil predpoklad, že by tieto údaje bez používania inhalačnej pomôcky poskytli rovnaké dôkazy o ekvivalencii a preto usúdil, že FK štúdia s inhalačnou pomôckou je povinná.

Otázka 6 - Prvá časť otázky 5 tohto zoznamu otázok „Žiadateľ by mal prediskutovať stabilitu lieku pri uchovávaní vzhľadom na štúdie ukazujúce, že obrátená a ležiaca orientácia pomôcky sú najstabilnejšie“ nebola úplne zodpovedaná, lebo boli predložené len diskusie o vzpriamenej a ležiacej polohe, no nie o obrátenej polohe. Od žiadateľa sa požaduje, aby túto rozpravu predložil.

Vzhľadom na stabilitu pri uchovávaní, žiadateľ doplnil už predloženú štúdiu o dopĺňaní komparatívnymi údajmi z uchovávaní v obrátenej polohe a zistil, že skúmané streknutia pre generický liek spĺňajú určenú podávanú dávku až po dobu 7 dní uchovávaní. Nežiaduce opätovne vtekanie suspenznej formulácie do nádoby sa nevyskytuje, ak sa nádoby uchovávajú v obrátenej

alebo ležiacej polohe, ale môže sa vyskytnúť v prípade, ak sa inhalátor uchováva vo vzpriamenej polohe. Výsledky poskytnuté ako celok jasne naznačuje neinferioritu generického lieku proti referenčnému lieku a žiadateľ považoval oba lieky za úplne vzájomne zameniteľné. Počas vývoja lieku žiadateľ optimalizoval aplikátor s takou úpravou tvaru pomôcky, aby umožnil uchovávanie aplikátora v týchto dvoch identifikovaných požadovaných orientáciách pre uchovávanie. Funkcia aplikátora nie je zmenená, a preto hmľa aerosólu a aerodynamické rozloženie veľkosti častí zostávajú rovnaké. Výbor CHMP potvrdil zlepšený návrh pomôcky a súhlasil s odpoveďou žiadateľa. Problém bol považovaný za vyriešený.

Otázka 7 - Kvôli ukončeniu komparatívnej štúdie medzi referenčným a testovaným liekom treba vykonať komparatívnu reaktivačnú štúdiu po uchovávaní v ležiacej polohe (0 °C) (počiatočná etapa životnosti nádoby a sčasti vyprázdnená nádobka), aby sa potvrdila podobnosť ich správania.

Ako už bolo uvedené predtým, žiadateľ poskytol reaktivačné štúdie na testovanom lieku, ktoré boli rozšírené o reaktivačnú štúdiu s referenčným liekom a výbor CHMP usúdil, že hoci údaje ukázali vplyv polohy dávkovacieho inhalátora na ukladanie dávky, tento vplyv je pozorovaný u testovaného aj referenčného lieku. Preto výbor CHMP usúdil, že tieto lieky sa majú považovať za vzájomne zameniteľné.

Záver hodnotenia odpovede žiadateľa na zoznam nevyriešených problémov

Výbor CHMP nakoniec usúdil, že odpovede žiadateľa na zoznam nevyriešených problémov umožnili výboru dospieť k záveru, že testovaný a referenčný liek sú vzhľadom na otázky bezpečnosti podobné, ak sa používajú bez inhalačnej pomôcky. Ekvivalencia medzi testovaným a referenčným liekom však nebola stále úplne preukázaná a hoci to možno riešiť predložením analýzy údajov z prebiehajúcej štúdie 2007-76-DOS-6, výbor CHMP určil dve nevyriešené otázky, ktoré má žiadateľ prediskutovať počas ústneho vysvetlenia:

1. žiadateľ má zabezpečiť ekvivalenciu in vivo, ak sa lieky používajú s inhalačnými pomôckami,
2. treba sa zamerať na porovnanie medzi ukladáním referenčného a testovaného lieku v pľúcach (štúdia 2007-76-DOS-6).

Žiadateľ odpovedal na nevyriešené otázky počas ústneho vysvetlenia, ktoré prebehlo na schôdzi výboru CHMP v novembri. Žiadateľ predložil údaje zo štúdie ukladania lieku v pľúcach (štúdia 2007-76-DOS-6), ktoré boli predstavené a interpretované. Tieto nové in vitro údaje (bez inhalačnej pomôcky v bežnom a vlhkom prostredí a s inhalačnou pomôckou v bežnom prostredí) naznačili podobné rozloženie veľkosti častíc medzi testovaným a referenčným liekom. Farmakokinetická bioekvivalenčná štúdia tiež potvrdila, že oba lieky majú rovnaký profil systémovej bezpečnosti, keďže bola ukázaná bioekvivalencia na systémových hladinách (AUC a C_{max}). Navyše štúdia nepriamo ukázala rovnaké ukladanie liekov v pľúcach s tendenciou k hlbšiemu ukladaniu v pľúcach (na základe vyššieho pomeru C_{max} a kratšieho T_{max}). Podľa názoru výboru CHMP sa nepredpokladá, že by tento malý rozdiel bol klinicky významný a nezdá sa, že by bola potrebná farmakodynamická štúdia.

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Výbor CHMP zastával názor, že základe všetkých predložených údajov vrátane údajov zo štúdie ukladania v pľúcach (štúdia 2007-76-DOS-6), sa preukázalo podobné rozloženie veľkosti častíc medzi testovaným a referenčným liekom. Farmakokinetické bioekvivalenčné údaje tiež potvrdili, že Sabumalin a referenčný liek majú rovnaký profil systémovej bezpečnosti, keďže bola ukázaná bioekvivalencia na systémových hladinách (AUC a C_{max}) pri použití inhalačnej pomôcky alebo bez nej. Na základe týchto zistení už nebolo identifikované potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie a výbor CHMP usúdil, že tieto lieky sú bioekvivalentné a že pomer prínosu a rizika je pozitívny.

Keďže

- výbor CHMP usúdil, že sa preukázalo podobné rozloženie veľkosti častíc medzi testovaným a referenčným liekom,
- výbor CHMP usúdil, že Sabumalin a referenčný liek majú rovnaký profil systémovej bezpečnosti, ako bolo preukázané bioekvivalenciou na systémových hladinách (AUC a C_{max}),
- výbor CHMP usúdil, že tieto lieky sú bioekvivalentné a že pomer prínosu a rizika je pozitívny,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenia na uvedenie lieku na trh pre Sabumalin a súvisiace názvy (pozri prílohu I). V prílohe III sa nachádza platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľa v zmysle konečných verzií dosiahnutých počas konania v rámci koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA III.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A
PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Platný Súhrn charakteristických vlastností lieku, platné označenie obalu a platná písomná informácia pre používateľov predstavujú finálne verzie dosiahnuté počas konania Koordinačnej skupiny.