

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u> <u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Belgija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Danska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Estonija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Finska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Nemčija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Grčija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol/Sandoz	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Madžarska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Italija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	

		Nemčija	pressurizzata per				
Latvija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Litva		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Nizozemska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Norveška		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Poljska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	SalbuLEK	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Portugalska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Slovenija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	

Španija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Švedska		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Sabumalin	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	
Velika Britanija		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Nemčija	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/odmerek	Inhalacijska suspenzija pod tlakom	Za inhaliranje	

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA SABUMALIN IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Sabumalin je aerosolni inhalator z določenim odmerkom, ki vsebuje formulacijo suspenzije salbutamol sulfata 100 µg/pršilo s hidrofluoroalkanom 134a kot pogonskim plinom. Vloge za dovoljenje za promet z zdravilom so bile predložene v obliki hibridnih vlog v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES, referenčno zdravilo v EU pa je Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/odmerek, inhalacijska raztopina pod tlakom, suspenzija, (GlaxoSmithKline). Referenčno zdravilo v znanstvenem vrednotenju je Ventolin Evohaler, 0,1 mg/odmerek (GlaxoSmithKline AB). Indikacija, za katero je bila predložena vloga, je „simptomatsko zdravljenje bronhospazma zaradi bronhitične astme, kroničnega bronhitisa, kronične obstruktivne pljučne bolezni (COPD) in emfizema. Preventivno zdravljenje napada astme, sproženega z naporom in alergeni.“ Predlagatelj je predložil dokumentacijo o farmacevtski in klinični učinkovitosti in varnosti, vendar je več držav članic menilo, da zdravila ni mogoče odobriti zgolj na podlagi predloženih *in vitro* podatkov. Ugotovljeni so bili večji zadržki in ker glavnih vprašanj glede kakovosti (in vitro enakovrednost z referenčnim zdravilom) in nezadostnosti kliničnih študij ni bilo mogoče rešiti, je več ugovarjajočih zadevnih držav članic zadevo napotilo na CHMP.

Kritično ovrednotenje

Odbor CHMP je sprejel seznam vprašanj, v katerem je bilo povzetih več nerešenih zadev, na katera je predlagatelj moral odgovoriti in jih tudi ustrezno utemeljiti. Po ovrednotenju odgovorov predlagatelja na seznam vprašanj CHMP je Odbor menil, da predloženi odgovori ne podpirajo primerljivosti zdravila predlagatelja z referenčnim zdravilom. Predloženi podatki o porazdelitvi velikosti delcev niso omogočali napovedi vzorca odlaganja v pljučih, ki vpliva na klinično učinkovitost in varnost, porazdelitvi velikosti aerodinamičnih delcev pri obeh zdravilih pa sta bili bistveno drugačni. Odbor CHMP je zaključil, da uporabljeno zdravilo ni bilo dovolj podobno referenčnemu zdravilu, da bi bilo mogoče ugotoviti terapevtsko enakovrednost glede učinkovitosti in varnosti, zato je sprejel seznam sedmih nerešenih zadržkov, ki jih mora predlagatelj odpraviti.

Prvo vprašanje - Predlagatelj mora zagotoviti protokol za in vitro primerjave porazdelitev velikosti delcev v suhih pogojih, vlažnih pogojih in ob uporabi podaljška, kjer bi morale biti vse koristne informacije predhodno določene, npr. cilj, velikost vzorca, potrebna za dokazovanje enakovrednosti v predhodno opredeljenih skupinah stopenj znotraj predhodno določenega razpona sprejemljivosti, predhodno določenih serijah in predhodno določenih statističnih metodah. Priskrbeti mora tudi končno poročilo o treh primerjavah, v katerem so navedeni datumi študij, neobdelani podatki in rezultati študij z ustreznimi certifikati zagotavljanja kakovosti.

Predlagatelj je navedel, da pred in vitro primerjavo ni bilo uvedenih protokolov, temveč so se uporabljali dokumenti na ravni družbe, ki so vključevali predhodno opredeljena merila, in da so bile serije testnega zdravila podvržene testiranju sproščanja in stabilnosti v skladu s protokoli oddelka za kontrolo kakovosti. Predlagatelj je za testno in generično zdravilo priskrbel protokole, specifične za posamezen zadržek, in s tem pokazal, da je pristop za dokazovanje in vitro enakovrednosti temeljil na načrtovani in trdni zasnovi. Predlagatelj je poleg tega priskrbel združeni končni protokol, sestavljen iz vseh posameznih, retrospektivno kombiniranih protokolov, ter retrospektivno kombinirano poročilo iz vseh ustreznih poročil o študiji, vključno z neobdelanimi podatki in rezultati študij.

Odbor CHMP je upošteval odgovor predlagatelja, vendar je menil, da ta podatkov ni analiziral skladno z metodološkimi zahtevami za klinično primerjavo. Novi formalni protokol izvedene retrospektivne analize in novo končno poročilo o in vitro podatkih sta pokazala, da je 90-odstotni interval zaupanja ostal zunaj 15- ali 20-odstotnega razpona sprejemljivosti za 0., 1. in 2. stopnjo in

znotraj 20-odstotnega intervala zaupanja, vendar zunaj 15-odstotnega intervala zaupanja za 3. stopnjo 90-odstotnega intervala zaupanja. Odbor CHMP se ni strinjal s tem, da je količina zdravila premajhna, da bi veljala kot pomembna, poleg tega pa ni mogel podpreti trditve predlagatelja, da je 1. stopnja povezana samo z varnostjo. Uporabljena metoda združevanja in dodatek podaljška po vsej verjetnosti zakrijeta razlike v kakovosti med obema zdraviloma. Zato je CHMP menil, da so za potrditev terapevtske enakovrednosti potrebni in vivo podatki.

Drugo vprašanje - Predlagateljeva utemeljitev izbranega združevanja stopenj ni sprejemljiva. Predlagatelj mora obrazložiti naslednje:

- a. Zakaj ni primerjava vseh posameznih stopenj bolj diskriminantna pri odkrivanju razlik med formulacijami, ki imajo lahko kliničen pomen?*
- b. Zakaj se delci velikosti 6 μm ali do 8 μm , ki se odlagajo na 1. stopnji, obravnavajo le glede na varnost?*
- c. Predlagatelj mora odgovoriti, zakaj je združil razpone delcev, ki se odlagajo v velikih prevodnih intratorakalnih dihalnih poteh, namesto da bi jih preiskal z največjo mero natančnosti in točnosti v velikemu številu možnih kategorij (stopenj)?*

Predlagatelj je priskrbel in vitro podatke, da bi dokazal in vitro enakovrednost testnega zdravila in referenčnega zdravila, ter predstavil utemeljitve za združevanje podatkov, vključno z drugim združevanjem, kjer je uporabil naslednje stopnje, urejene v skupine: samo grlo (orofaringealno odlaganje, torej pogoltnjen odmerek), prvo združevanje: 0., 1. in 2. stopnja (veliki delci, ki jih ni mogoče vdihniti in se odlagajo v zgornjih dihalnih poteh ter se lahko zanemarijo kot klinično nepomembni), drugo združevanje: 3., 4. in 5. stopnja (odmerek drobnih delcev (FPD), velikih med 1,1 in 4,5 μm , ki se odlagajo v bronhijih in kažejo in vivo učinkovitost pri bronhodilataciji in C_{max} (zgodnjo biološko razpoložljivost v pljučih) ter tretje združevanje: 6., 7. in filtrirna stopnja (odraža izredno drobne delce, ki se odlagajo v alveolah). Delci, večji od 4,5 μm , se zaužijejo in imajo zanemarljiv prispevek k zgodnji sistemski biološki razpoložljivosti (kot C_{max}) in najmočnejše neželene učinke zaradi inhaliranega salbutamola. Predlagatelj je izjavil, da lahko predstavljeni in vitro podatki nakazujejo na farmakokinetično biološko enakovrednost za C_{max} in za največje odzive dihalnih poti in odzive, ki jih medirajo sistemski beta-2-adrenoceptorji, kar v glavnem določa biološka razpoložljivost v pljučih.

a) Predlagatelj je navedel osnutek smernice agencije EMEA za peroralno inhalirana zdravila (OIP), ki daje možnost združevanja različnih stopenj Andersenovega kaskadnega impaktorja. Velikost delcev se upošteva kot ena od najpomembnejših lastnosti, ki vplivajo na odlaganje v dihalnem traktu, določi pa se lahko z meritvami s kaskadnim impaktorjem, čeprav bi bilo treba izvesti in vitro primerjavo glede na stopnje impaktorja ali glede na utemeljene, v skupine zbrane stopnje, ki so pomembne za učinkovitost in varnost. Razlog za združevanje stopenj v skupine je doseči diskriminacijo glede odlaganja v pljučih, merjenje velikosti delcev z instrumentom, kot je impaktor, pa je način pridobivanja informacij o velikosti delcev zdravila v obliki aerosola in porazdelitve velikosti delcev. Količina salbutamola, ki se odloži v pljučih ali v določenih predelih pljuč, ima klinični pomen, zato posamezne stopnje impaktorja predstavljajo določeno velikost delcev ali razpon velikosti delcev, ki ustreza mestu odlaganja. Vendar pri nekaterih snoveh klinična učinkovitost in varnost nista predstavljeni s točno določeno stopnjo temveč z več stopnjami, zato s primerjavo posameznih stopenj ni mogoče odkriti razlik med formulacijami, ki imajo morda klinični pomen.

b) Predlagatelj je menil, da je količina delcev, ki jih je mogoče vdihniti in so manjši od 4,7 μm , tista, ki v končni fazi določa bronhodilatacijski učinek, posebej na 3., 4. in 5. stopnji (tj. velikost delcev 1,1–4,7 μm), kar ustreza odlaganju v bronhijih, kjer se nahajajo beta-2-adrenoceptorji gladkih mišic dihalnih poti. Količine salbutamola, zaustavljene na stopnjah, ki obsegajo 0., 1. in 2. stopnjo grla, ni mogoče vdihniti (tj. delci večji od 4,7 μm), in ustrezajo večjim delcem, ki se nalagajo na mezofarinks (stopnja grla) in v zgornjih dihalnih poteh (0., 1. in 2. stopnja). Farmakokinetične in farmakodinamične študije so pokazale, da pogoltnjen delež orofaringealnih usedlin prispeva zanemarljivo malo k zgodnji sistemski biološki razpoložljivosti in največjim neželenim učinkom inhaliranega salbutamola ter da je neposredna absorpcija v mezofarinksu le zanemarljiva.

c) Združevanje stopenj je utemeljeno na podlagi varnosti in učinkovitosti, ob upoštevanju posebnosti salbutamola in njegovega mesta delovanja. Po navedbah predlagatelja je primerjava rezultatov pri različnih pristopih (primerjava posamične 3., 4. in 5. stopnje z združeno skupino stopenj 3, 4 in 5 skupaj) dokazala, da se z izjemo 3. stopnje (pod mejo -15 %) z obema pristopoma dobi primerljive rezultate. Razlika na 3. stopnji predstavlja povprečno razliko, ki znaša samo 3,27 % (tj. 38,17 µg) v primerjavi z združenim odmerkom drobnih delcev za 3., 4. in 5. stopnjo. Ker se pričakuje, da ta razlika nima kliničnega pomena, se upošteva, da imata obe zdravili enakovreden bronhodilatacijski odziv. Predlagatelj je zaključil, da predložena študija in vivo podpira podatke in vitro in zanemarljiv klinični pomen odkritih razlik.

Odbor CHMP je upošteval stališče predlagatelja, vendar je menil, da s tem prekomerno poenostavlja učinek vseh generiranih delcev na dihalnem in prebavnem traktu in da je težko opredeliti vlogo posameznih stopenj v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo zdravila ter da je treba upoštevati učinke, kot so razlike v dihalnih vzorcih, hitrost aerosola pri vstopu v dihalne poti in oblika oblaka. Poleg tega se odbor CHMP ni strinjal z navedbo, da delci, večji od 6 µm, niso pomembni za dokazovanje učinkovitosti, saj tudi tako veliki delci lahko prodrejo do perifernih dihalnih poti. In vitro podatki brez uporabe podaljška nakazujejo na inferiornost na 0., 1., 2., in 3. stopnji ter podobnost med 4., 5., 6. in 7. stopnjo ter filtrirno stopnjo, kar nakazuje na podoben C_{max} in boljše območje AUC ali podobno območje AUC, če je bila majhna količina na 0., 1. in 2. stopnji zanemarljiva. In vivo študija biološke enakovrednosti kaže enakovredno, vendar statistično pomembno prednost testnega zdravila pri C_{max} in krajši T_{max} , kar kaže na to, da se testno zdravilo malce bolj odlaga v perifernem delu. Zaradi tega so morda pomembne različne velikosti/oblike oblaka ali vlažno okolje, ki obstaja v dihalnih poteh. In vitro testi, izvedeni v vlažnem okolju, kažejo neenakovrednost zaradi boljših rezultatov na stopnjah z najbolj drobnimi delci tako posamično kot po združevanju v skupine.

Tretje vprašanje - Predlagateljeva utemeljitev za razširitev razpona sprejemljivosti, dobljena iz osnutka smernice, ni sprejemljiva. Predlagatelj mora na podlagi občutljivih kliničnih študij (po možnosti študij, v katerih se preiskuje relativna jakost), predložiti dokaze, da 20-odstotna razlika nima kliničnega pomena.

Predlagatelj je navedel, da se pri farmakokinetičnih študijah enakovrednost navadno dokazuje z uporabo ± 20 % omejitve za 90-odstotni interval zaupanja, zato je za primerjavo odmerkov drobnih delcev uporabil navedene omejitve, čeprav zadnja smernica agencije EMEA priporoča ± 15 % omejitve za in vitro enakovrednost in ± 20 % omejitve za in vivo farmakokinetično enakovrednost. Predlagatelj je menil, da je razširitev omejitve na ± 20 % utemeljena, in dokazal, da so dobljeni rezultati z izjemo 3. stopnje v razponu ± 15 %. Enakovrednost je bila dokazana tudi za stopnje, ki predstavljajo posebej drobne delce (manjše od 1,1 µm), z izjemo odlaganja v filtrirni stopnji (zunaj ± 15 %, vendar znotraj ± 20 %). V absolutnem smislu predstavljajo vrednosti zunaj ± 20 -odstotne omejitve zanemarljivo povprečno razliko, ki nima kliničnega pomena glede kakršnega koli morebitnega povečanja sistemske izpostavitve. Na podlagi osnutka smernice za peroralno inhalirana zdravila je predlagatelj začel izvajati dve farmakokinetični študiji, obe z uporabo enega samega odmerka 800 µg salbutamola pri zdravih prostovoljcih: študiji 2007-59-DOS-5 (študija sistemske varnosti) in 2007-76-DOS-6 (študija odlaganja v pljučih). Kot je pokazala vmesna analiza, je variabilnost med osebami za študijo odlaganja v pljučih približno dvakrat večja kot v primeru sistemske varnostne študije, kar dokazuje, da se variabilnost večja, če se vrednoti samo odlaganje v pljučih. Predlagatelj je menil, da rezultati študije 2007-59-DOS-5 kažejo na biološko enakovrednost, kar zadeva hitrost in obseg celotne sistemske absorpcije inhaliranega salbutamola. Predlagatelj je na podlagi predloženega strokovnega poročila za študijo 2007-76-DOS-6 zaključil, da „predstavljeni in vitro podatki za odmerek drobnih delcev ter in vivo podatki za biološko razpoložljivost v pljučih v obliki C_{max} jasno nakazujejo na obstoj terapevtske enakovrednosti znotraj 20-odstotne omejitve za najmočnejše učinke v dihalnih poteh in učinke, ki jih medirajo sistemski beta-2 adrenoceptorji. Poleg tega in vitro podatki za odlaganje večjih delcev skupaj s celotno (pljuča + črevesje) sistemsko biološko razpoložljivostjo v obliki AUC dokazujejo skupno sistemsko enakovrednost. Na teh podatkih temelji mnenje, da obe formulaciji izkazujeta enakovredno terapevtsko razmerje in sta klinično medsebojno zamenljivi“.

Odbor CHMP je navedel, da je v osnutku smernice predlagan previdnejši pristop k uporabljenemu razponu sprejemljivosti, predvsem zaradi pomanjkanja izkušenj na tem področju in zaradi dejstva, da lahko združevanje stopenj v skupine zakrije razlike med vrednotenimi zdravili, kar se je zgodilo pri tem zdravilu. Odbor CHMP je menil, da je študija biološke enakovrednosti (2207-59-DOS-5) dokazala enakovrednost varnostnega profila pri uporabi brez podaljška ter podobne vrednosti $C_{\max}$ in $T_{\max}$.

Četrto vprašanje - Predlagatelj ni predložil neobdelanih podatkov o primerjavi ob uporabi podaljška niti neobdelanih podatkov in rezultatov v vlažnih pogojih.

Predlagatelj je predložil neobdelane podatke, pridobljene v vlažnih pogojih, ki jasno dokazujejo, da se aerodinamične lastnosti delcev salbutamol sulfata ne spremenijo v vlažnih pogojih. Ker sta bili poleg tega predloženi tudi dve klinični študiji za dokazovanje in vivo enakovrednosti in za potrditev in vitro podatkov, postanejo in vitro rezultati, pridobljeni v vlažnih pogojih, manj pomembni. Predlagatelj se je odločil tudi za pridobivanje dodatnih podatkov o podaljšku, da bi pridobil zanesljivejše informacije o porazdelitvi velikosti delcev, kadar so primerjani inhalatorji opremljeni s pripadajočimi podaljševalnimi pripomočki. Podatki jasno kažejo, da uporaba podaljška povzroči znatno zmanjšanje količine velikih delcev v grlu in povečanje odmerka drobnih delcev (manjših od 5 μm), intervali zaupanja za posamezne stopnje impaktorja pa so z izjemo 0. stopnje znotraj ± 20 -odstotne omejitve. Predlagatelj je menil, da skupni podatki dokazujejo, da pomeni uporaba podaljška enako veliko in vitro enakovrednost, kot je opažena pri testiranju inhalatorja brez tega pripomočka. Odbor CHMP je upošteval vključitev zahtevanih neobdelanih podatkov, vendar je menil, da rezultati ne dokazujejo podobnosti na vseh stopnjah in da je zato težko sklepati o terapevtski enakovrednosti. Odbor CHMP je od predlagatelja zahteval, naj priskrbi podatke iz farmakokinetične študije s sočasno uporabo podaljška.

Peto vprašanje - Predlagatelj mora utemeljiti, zakaj se zdravilo obravnava za enakovredno, če pri primerjavi velikosti delcev ob uporabi podaljška ni mogoče dokazati enakovrednosti za skupino stopenj, ki združuje stopnjo grla + 0. stopnjo + 1. stopnjo, oblikovano po želji predlagatelja, z 20-odstotnim razponom sprejemljivosti, ter skupino 2. in 3. stopnje, oblikovano po želji predlagatelja, s 15-odstotnim razponom sprejemljivosti, kar gre pripisati predvsem neprimernemu izračunu velikosti vzorca v tej primerjavi.

Po zahtevi za dodatne klinične študije s podaljškom se je predlagatelj odločil razširiti predhodno predloženo študijo in vitro enakovrednosti z uporabo podaljška, ki je vključevala 7 generičnih in 10 referenčnih serij (v primerjavi z dvema in tremi serijami predhodno). Omejitve enakovrednosti so bile postavljene pri 80–125 %. Pri stopnjah z majhno mero odlaganja delcev in relativno visoko standardno deviacijo je še posebej pomembno doseči interval zaupanja znotraj opredeljenih omejitev. Primerjava posameznih stopenj je razkrila, da je večina vrednosti v ± 15 -odstotnem razponu (z izjemo 0., 1. in filtrirne stopnje) ter da so po združitvi vse vrednosti v ± 15 -odstotnem razponu. Razmerje odmerka drobnih delcev je bilo 1,01, ustrezajoč interval zaupanja pa je bil 0,97–1,04, tako da podatki jasno kažejo, da je pričakovani učinek podaljška enak za testno in referenčno zdravilo. Predlagatelj je vključil tudi rezultate primerjalne farmakokinetične študije, v kateri so ovrednotili sistemsko varnost in ki je dokazala enakovrednost, ter menil, da enakovrednost vrednosti $C_{\max}$, kot so bile ugotovljene v študiji sistemske varnosti, podpira napoved enakovredne biološke razpoložljivosti v pljučih in enakovrednega odlaganja v pljučih. Odbor CHMP je upošteval dodatne podatke, vendar je ostal mnenja, da metoda združevanja stopenj zakrije razlike med testnimi zdravili in da poleg tega uporaba podaljška zmanjša količino večjih delcev ter poveča količino drobnih delcev. Čeprav je odbor CHMP sprejel trditev predlagatelja, da je farmakokinetična študija biološke enakovrednosti dokazala enakovrednost brez uporabe podaljška, pa ni mogel podpreti predpostavke, da bi podatki ob uporabi podaljška pomenili enak dokaz enakovrednosti, zato je menil, da je farmakokinetična študija o uporabi podaljška obvezna.

Šesto vprašanje - Prvi del petega vprašanja glede meje kvantifikacije („Predlagatelj mora razložiti stabilnost pri shranjevanju zdravila glede na študije, ki dokazujejo, da sta obrnjen in ležeč položaj

pripomočka najbolj stabilna“) ni bil odgovorjen v celoti, ker so bile predložene samo razlage o pokončnem in ležečem položaju, ne pa tudi o obrnjenem položaju. Predlagatelj mora predstaviti to razlago.

Kar zadeva stabilnost pri shranjevanju, je predlagatelj dopolnil že predloženo študijo ponovnega polnjenja s primerjalnimi podatki, dobljenimi pri shranjevanju v obrnjenem položaju, in odkril, da so vsi preiskani vpihi generičnega zdravila skladni z navedenim dovedenim odmerkom v času shranjevanja, ki traja do 7 dni. Do neželenega ponovnega pretoka iz formulacije suspenzije v vsebnik ne pride, če so pločevinke shranjene v obrnjenem ali ležečem položaju, vendar do njega lahko pride, če je inhalator shranjen v pokončnem položaju. Rezultati, ki so bili predloženi kot celota, jasno kažejo, da generično zdravilo ni slabše od referenčnega zdravila, tako da je predlagatelj obe zdravili obravnaval kot popolnoma medsebojno zamenljivi. Med razvojem zdravila je predlagatelj optimiziral aplikator s spremembo oblike pripomočka, da bi ga bilo možno hraniti v dveh ugotovljenih zahtevanih položajih za shranjevanje. Vpliva na funkcionalnost aplikatorja ni, zato ostaneta oblak aerosola in velikost aerodinamičnih delcev enaka. Odbor CHMP je priznal izboljšavo oblike naprave in se strinjal z odgovorom predlagatelja, zadržek pa je bilo tako odpravljen.

Sedmo vprašanje - Da bi zaključili primerjalno študijo med referenčnim in testnim zdravilom, je treba izvesti študijo ponovnega polnjenja po shranjevanju v ležečem položaju (0 °C) (začetna stopnja življenjske dobe pločevinke in delno izpraznjene pločevinke) za potrditev podobnosti njunih obnašanj.

Kot je bilo že ugotovljeno, je predlagatelj predložil začetne študije ponovnega polnjenja testnega zdravila, ki jih je dopolnil s študijo ponovnega polnjenja z referenčnim zdravilom, odbor CHMP pa je menil, da je kljub dokazanemu vplivu položaja inhalatorja na odmerjeni odmerek ta vpliv na odložen odmerek opazen tako pri testnem kot tudi referenčnem zdravilu. Zaradi tega je odbor CHMP zaključil, da je treba zdravili upoštevati kot medsebojno zamenljivi.

Zaključki vrednotenja odgovorov predlagatelja na seznam nerešenih vprašanj

Odbor CHMP je menil, da lahko na podlagi odgovorov predlagatelja na seznam nerešenih vprašanj pride do zaključka, da sta testno in referenčno zdravilo, kar zadeva varnost, podobni pri uporabi brez podaljška. Vendar enakovrednost testnega in referenčnega zdravila še vedno ni bila popolnoma dokazana, čeprav lahko predlagatelj na to odgovori s predložitvijo analize podatkov iz tekoče študije 2007-76-DOS-6. Odbor CHMP je izpostavil dve nerešeni vprašanji, na katera mora odgovoriti predlagatelj v obliki ustnega pojasnila:

1. predlagatelj mora priskrbeti podatke o in vivo enakovrednosti ob uporabi zdravil s pripadajočimi podaljški,
2. izvesti mora primerjavo med odlaganjem referenčnega in testnega zdravila v pljučih (študija 200776-DOS-6).

Predlagatelj je med ustnim pojasnilom, ki je potekalo med novembrskim zasedanjem odbora CHMP, odgovoril na nerešena vprašanja. Predstavil in obrazložil je podatke iz študije odlaganja v pljučih (študija 2007-76-DOS-6), ti novi in vitro podatki (brez uporabe podaljška v normalnem in vlažnem okolju in z uporabo podaljška v normalnem okolju) pa nakazujejo na enako porazdelitev velikosti delcev tako pri testnem kot tudi referenčnem zdravilu. Farmakokinetična študija biološke enakovrednosti je potrdila tudi, da imata obe zdravili enak profil sistemske varnosti, saj je bila dokazana biološka enakovrednost na sistemskih ravneh (AUC in C_{max}). Poleg tega je študija posredno pokazala enako raven odlaganja v pljučih s trendom odlaganja v globljih delih pljuč, in sicer na podlagi večjega razmerja za C_{max} in krajšega za T_{max} . Po mnenju odbora CHMP se ne pričakuje, da bo ta majhna razlika klinično pomembna, farmakodinamična študija pa se ne zdi potrebna.

PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Odbor CHMP je menil, da je na podlagi vseh predloženih podatkov, vključno s podatki iz študije odlaganja v pljučih (študija 2007-76-DOS-6), mogoče dokazati podobno porazdelitev velikosti delcev tako pri testnem kot tudi referenčnem zdravilu. Farmakokinetični podatki o biološki enakovrednosti so prav tako potrdili, da imata zdravilo Sabumalin in referenčno zdravilo, ob uporabi podaljška ali brez njega, enak profil sistemske varnosti, saj je bila dokazana biološka enakovrednost na sistemskih ravneh (AUC in $C_{\max}$). Nenazadnje pa odbor CHMP ni več ugotovil morebitnega resnega tveganja za javno zdravje in zaradi tega zaključil, da sta zdravili biološko enakovredni ter da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno.

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je menil, da je bila dokazana podobna porazdelitev velikosti delcev pri testnem in referenčnem zdravilu,
- CHMP je menil, da imata zdravilo Sabumalin in referenčno zdravilo enak profil sistemske varnosti, kot je bilo dokazano z biološko enakovrednostjo na sistemskih ravneh (AUC in $C_{\max}$),
- CHMP je zaključil, da sta zdravili biološko enakovredni ter da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno,

je CHMP priporočil odobritev dovoljenj za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, oblikovane med postopkom usklajevalne skupine in navedene v Dodatku III za zdravilo Sabumalin in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

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