

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT, SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u> <u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll</u> <u>(Koncentration)</u>
Belgien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Danmark		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Estland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Finland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Tyskland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Grekland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Ungern		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Italien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	

		Tyskland	pressurizzata per				
Lettland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Litauen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Nederländerna		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Norge		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Polen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	SalbuLEK	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Slovenien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	

Spanien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Sverige		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Sabumalin	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	
Storbritannien		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Tyskland	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dos	Inhalationsspray, suspension	Användning för inhalation	

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV SABUMALIN OCH SYNONYMER (SE BILAGA I)

Sabumalin är en inhalationsaerosol som innehåller en suspension av salbutamolsulfat 100 µg/spray, med HFA 134a som drivgas. Ansökningarna om försäljningstillstånd har lämnats in som blandade ansökningar i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG och EU:s referensprodukt är Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dos, Druckgasinhalation, suspension, (GlaxoSmithKline). Referensprodukten i SE är Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dos (GlaxoSmithKline AB). Den sökta indikationen är ”Symptombehandling av bronkkonstriktion till följd av bronkialastma, kronisk bronkit, kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD) och emfysem. Profylax för ansträngningsutlöst och allergenutlöst astma.” Sökanden har lämnat in farmaceutisk och klinisk dokumentation av säkerhet och effektivitet, men ett antal medlemsstater ansåg att produkten inte kunde godkännas bara utifrån de inlämnade in vitro-uppgifterna. Betydande invändningar framfördes och då det inte gick att lösa de huvudsakliga problemen med kvaliteten (likvärdighet in vitro med referensprodukten) och bristen i de kliniska studierna hänsköts förfarandet till CHMP av flera av de berörda medlemsstaterna.

Kritisk utvärdering

CHMP antog en frågelista som sammanfattade ett antal olösta problem som sökanden skall behandla och underbygga med fakta. Efter bedömningen av sökandens svar på CHMP:s frågelista ansåg CHMP att de framlagda svaren inte gav stöd för jämförbarheten mellan sökandens produkt och referensprodukten. De tillhandahållna uppgifterna om fördelningen av partikelstorlekar gjorde det inte möjligt att förutsäga det lungdeponeringsmönster som påverkar klinisk effekt och säkerhet, och partikelstorlekarnas aerodynamiska fördelning skilde sig signifikant mellan de två produkterna. CHMP drog slutsatsen att produkten i ansökan inte visat tillräcklig likvärdighet med referensprodukten för att terapeutisk ekvivalens av effekt och säkerhet skulle fastställas och antog därför en lista över sju kvarstående problem som sökanden skulle behandla.

Fråga 1 - Sökanden skall tillhandahålla protokollet till in vitro-jämförelserna av fördelningen av partikelstorlekar under torra förhållanden, fuktiga förhållanden och med andningsbehållare (spacer), där all relevant information skall vara angiven i förväg, t.ex. målsättning, den provstorlek som krävs för att påvisa ekvivalens i de förhandsdefinierade sammanföringarna av stadier inom ett förhandsangivet acceptansintervall, de förhandsangivna satserna och de förhandsangivna statistiska metoderna. På samma sätt skall slutrapporten om de tre jämförelserna tillhandahållas med angivelse av studiedatumet, rådatan och studieresultatet med dess tillhörande kvalitetssäkringsintyg.

Sökanden angav att det inte upprättades något protokoll före in vitro-jämförelsen, utan att interna dokument användes med på förhand angivna kriterier och att satser av testprodukten genomgick frisättnings- och stabilitetstester i enlighet med protokoll från avdelningen för kvalitetskontroll. Sökanden tillhandahöll specifika protokoll för enstaka frågeställningar för testprodukter och generiska produkter som visade att tillvägagångssättet för påvisning av in vitro-ekvivalens följde ett planerat och välgrundat koncept. Dessutom tillhandahöll sökanden ett konsoliderat slutprotokoll över alla enstaka protokoll som kombinerades i efterhand samt en i efterhand kombinerad rapport från alla de motsvarande studierapporterna inräknat rådata och studieresultat.

CHMP noterade sökandens svar, men ansåg att uppgifterna inte analyserades i enlighet med metodkraven för klinisk jämförelse. Det nya formella protokollet till den utförda tillbakablickande analysen och den nya slutrapporten om in vitro-uppgifterna visade att 90 % CI förblev utanför det 15 % eller 20 % acceptansintervallet för stadium 0, stadium 1 och stadium 2 och inom det 20 % acceptansintervallet men utanför det 15 % acceptansintervallet för stadium 3. CHMP höll inte med om att denna mängd läkemedel är för liten för att vara relevant och kunde heller inte godta sökandens

påstående att stadium 1 endast avser säkerhet. Det är troligt att den använda sammanföringsmetoden och tillägget av andningsbehållare maskerar skillnader i kvalitet mellan de två produkterna. Därför ansåg CHMP att vivo-uppgifter behövs för att bekräfta terapeutisk ekvivalens.

Fråga 2 - Sökandens motivering för den valda sammanföringen av stadier kan inte godtas. Sökanden skall motivera följande:

- a. Varför jämförelsen av samtliga enskilda stadier inte är mer särskiljande för att spåra skillnader mellan formuleringar som kan ha klinisk relevans.*
- b. Varför partiklar på 6 µm eller upp till 8 µm, som deponeras under stadium 1, endast beaktas med hänsyn till säkerheten.*
- c. Sökanden skall diskutera varför de olika partikelstorlekar som deponeras i de stora intratorakala luftvägarna sammanförs istället för att undersökas med högsta exakthet och precision i största möjliga antal kategorier (stadier).*

Sökanden tillhandahöll in vitro-uppgifter för att påvisa in vitro-ekvivalensen mellan testprodukten och referensprodukten och framlade skäl för sammanföringen av uppgifter inklusive en andra sammanföring med hjälp av följande grupperade stadier: Enbart halsen (orofaryngeal deponering, därför nedsvald dos), sammanföring 1: stadium 0, 1 och 2 (stora icke respirabla partiklar deponerade i övre luftvägarna, som kan ignoreras som kliniskt insignifikanta), sammanföring 2: stadium 3, 4 och 5 (fin partikeldos (FPD) mellan 1,1 och 4,5 µm, deponerad i bronker och prediktiv för in vivo-bronkdilatoreffekten och för C_{max} (tidig biotillgänglighet i lungorna)) och sammanföring 3: stadium 6, 7 samt filter (avser extra fina partiklar deponerade i lungblåsorna). Partiklar >4,5 µm sväljs och bidrar försumbart till den tidiga systemiska biotillgängligheten (som C_{max}) och de maximala biverkningarna av inhalerad salbutamol. Sökanden menade att in vitro-uppgifterna kan vara prediktiva för farmakokinetisk bioekvivalens för C_{max} och för maximala luftvägssvar och systemiska beta-2 adrenoceptormedierade svar, som främst bestäms av biotillgängligheten i lungorna.

a) Sökanden angav EMEA:s förslag till riktlinjer om oralt inhaleda produkter (OIP) som gör det möjligt att sammanföra olika stadier av *Andersen Cascade Impactor*. Partikelstorleken anses vara ett av de viktigaste kännetecknen som påverkar deponeringen i luftvägarna och kan bestämmas med hjälp av *Cascade Impactor*-mätningar även om in vitro-jämförelsen skall utföras per impaktorstadium eller motiverade grupper av stadier som är relevanta för effekt och säkerhet. Stadier sammanförs för att man skall kunna särskilja lungdeponeringen, och mätningen av partikelstorlekar med ett instrument såsom en impaktor är ett sätt att skaffa sig information om aerosolläkemedlets partikelstorlekar och fördelningen av dessa. Mängden salbutamol som deponeras i lungorna eller i vissa regioner av lungorna har klinisk relevans, varför enstaka stadier av impaktorn motsvarar en viss partikelstorlek eller ett storleksintervall som står i relation till platsen för deponeringen. För vissa substanser motsvaras dock inte klinisk effekt och säkerhet av ett visst stadium utan av ett intervall av stadier, och därför kan inte enskilda stadier jämföras för att spåra skillnader mellan formuleringar som kan ha klinisk relevans.

b) Sökanden ansåg att det är mängden respirabla partiklar <4,7 µm som slutligen avgör bronkdilatoreffekten, särskilt för stadier 3/4/5 (dvs. partikelstorlek 1,1-4,7 µm) som motsvarar bronkial deponering på platsen för beta-2-adrenoceptorerna i luftvägarnas glatta muskulatur. Mängden salbutamol som påverkar stadier omfattande halsen/0/1/2 är icke respirabel (dvs. >4,7 µm) och motsvarar större partiklar deponerade i orofarynx (halsstadiet) och övre luftvägarna (stadier 0/1/2). Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier har visat att den svalda fraktionen från orofaryngeala deponeringar ger ett försumbart bidrag till den tidiga systemiska biotillgängligheten och de maximala biverkningarna av inhalerad salbutamol och att det bara sker en försumbar direkt absorption från orofarynx.

c) Sammanföring av stadier är motiverat utifrån säkerhet och effekt, med hänsyn tagen till salbutamols egenskaper och verkningsplats. Enligt sökanden visar en jämförelse av resultaten för de olika tillvägagångssätten (enskilda stadier 3, 4 och 5 jämfört med sammanförda stadier 3/4/5) att båda

tillvägagångssätten leder till jämförbara resultat, utom för stadium 3 (under gränsen på -15 %). Skillnaden för stadium 3 är en medeldifferens på bara 3,27 % (dvs. 38,17 µg) av den sammanförda fina partikeldosen för stadier 3/4/5. Denna skillnad antas inte vara av klinisk relevans och de två produkterna anses därför uppvisa ett ekvivalent bronkdilatorsvar. Sökanden drog slutsatsen att in vitro-uppgifterna och den försumbara kliniska relevansen av de upptäckta skillnaderna fick stöd av den tillhandahållna in vivo-studien.

CHMP noterade sökandens åsikt men menade att den förenklar effekten av alla skapade partiklar på andnings- och matsmältningsvägarna, då det är svårt att definiera den roll de enskilda stadierna spelar i form av säkerhet och effekt, och att hänsyn måste tas till effekter som skillnader i andningsmönster, aerosolhastigheten vid inträdet i luftvägarna och aerosolmolnets form. Dessutom höll inte CHMP med om att partiklar över 6 µm inte är relevanta för påvisandet av effekt, då även så stora partiklar kan tränga in till de perifera luftvägarna. In vitro-uppgifterna utan andningsbehållare tyder på underlägsenhet i stadier 0, 1, 2 och 3 och likhet för stadier 4, 5, 6, 7 och filterstadiet, vilket ger skäl för ett liknande $C_{\max}$ och överlägsen AUC eller liknande AUC om den minimala mängden i stadier 0/1/2 var försumbar. In vivo-bioekvivalensstudien visar en ekvivalent men statistiskt signifikant överlägsenhet för testprodukten för $C_{\max}$ och kortare $T_{\max}$, vilket tyder på att testprodukten har en något högre perifer deponering. Därför kan den annorlunda storleken och formen på molnet eller den fuktiga miljön i andningsträdet vara relevant. De in vitro-tester som utfördes i en fuktig miljö visar icke-ekvivalens till följd av överlägsenhet i stadierna med de finaste partiklarna både enskilt och efter att ha sammanförts.

Fråga 3 - Sökandens motivering för att vidga acceptansintervallet som hämtats från förslaget till riktlinjer kan inte godtas. Sökanden skall utifrån känsliga kliniska studier (helst studier som undersöker relativ styrka) tillhandahålla bevisning för att en skillnad på 20 % saknar klinisk relevans.

Sökanden uppgav att för farmakokinetiska studier påvisas ekvivalens vanligtvis genom tillämpning av en gräns på +/- 20 % för den 90 % CI och tillämpade därför dessa gränser på FDP-jämförelsen, trots EMEA:s aktuella riktlinje som förordar gränser på +/- 15 % för in vitro-ekvivalens och gränser på +/- 20 % för in vivo-farmakokinetisk ekvivalens. Sökanden ansåg det berättigat att vidga gränserna till +/- 20 % och visade att de erhållna resultaten hamnar inom intervallet på +/- 15 %, utom för stadium 3. För stadier som motsvarar extra fina partiklar (<1,1 µm) påvisades också ekvivalens, med undantag för deponering i filterstadiet (utanför +15 % men innanför +20 %). I absoluta termer utgör värden utanför gränsen på +/- 20 % en försumbar medeldifferens som är kliniskt irrelevant i samband med alla övergripande potentiella öknings av systemisk exponering. Utifrån förslaget till OIP-riktlinjer påbörjade sökanden två farmakokinetiska studier, både med en enda dosadministrering av 800 µg salbutamol till friska frivilliga försökspersoner: studier 2007-59-DOS-5 (systemisk säkerhetsstudie) och 2007-76-DOS-6 (pulmonell deponeringsstudie). Liksom i interimanalysen är intra-personvariabiliteten för den pulmonella deponeringsstudien omkring två gånger så hög som för den systemiska säkerhetsstudien, vilket visar att variabiliteten ökar när bara pulmonell deponering bedöms. Sökanden ansåg att resultaten från studie 2007-59-DOS-5 visar på bioekvivalens avseende frekvens och omfattning av den totala systemiska absorptionen av inhalerad salbutamol. Utifrån den inlämnade expertrapporten från studie 2007-76-DOS-6 drog sökanden slutsatsen att ”de framlagda in vitro-uppgifterna för fin partikeldos och in vivo-uppgifterna för biotillgänglighet i lungorna som $C_{\max}$ tydligt visar på terapeutisk ekvivalens inom gränserna på 20 % för maximala effekter både i luftvägarna och systemiskt beta-2-adrenoceptormedierat. In vitro-uppgifterna för större partikeldeponering tillsammans med den totala (lungor + inälvor) systemiska biotillgängligheten som AUC visar dessutom på övergripande systemisk ekvivalens. Utifrån dessa uppgifter anses de två formuleringarna uppvisa en ekvivalent terapeutisk kvot och vara kliniskt utbytbara”.

CHMP uppgav att förslaget till riktlinjer innehöll ett mer måttligt sätt att tillämpa acceptansintervallet, främst till följd av bristande erfarenheter inom området och av att sammanföring kan maskera skillnaderna i de utvärderade produkterna, som är fallet för den aktuella produkten. CHMP ansåg att bioekvivalensstudien (2207-59-DOS-5) påvisade en ekvivalent säkerhetsprofil vid användning utan andningsbehållare, liksom liknande värden för $C_{\max}$ och $T_{\max}$.

Fråga 4 - Rådata av jämförelsen med andningsbehållare har inte tillhandahållits och inte heller har rådata eller resultat i fuktiga förhållanden tillhandahållits och diskuterats.

Sökanden tillhandahöll rådata inhämtade under fuktiga förhållanden som tydligt visade att de aerodynamiska kännetecknen för salbutamolsulfatpartiklarna inte ändras under fuktiga förhållanden. Att två kliniska studier sändes in för påvisande av in vivo-ekvivalens och bekräftelse av in vitro-uppgifterna gör dessutom att in vitro-resultaten från fuktiga förhållanden får mindre betydelse. Sökanden bestämde sig också för att skapa kompletterande uppgifter om andningsbehållaren för att få mer tillförlitlig information om fördelningen av partikelstorlekar när de jämförda inhalatorerna monteras med sina respektive andningsbehållare. Uppgifterna visar tydligt att andningsbehållaren ger en signifikant avsaknad av stora partiklar i halsen och en ökad fin partikeldos ($< 5 \mu\text{m}$ partiklar), med konfidensintervallet för de enstaka impaktorstadierna inom gränsen på $\pm 20\%$, utom för stadium 0. Sökanden ansåg att de övergripande uppgifterna visade att användning av andningsbehållare ger samma höga grad av in vitro-ekvivalens som inhalatortester utan denna anordning. CHMP noterade att den efterfrågade rådatan har bifogats men menade att resultaten inte visade likhet i samtliga stadier och att det därför var svårt att dra slutsatser om terapeutisk ekvivalens. CHMP bad sökanden inkomma med uppgifter från en farmakokinetisk studie med samtidig användning av en andningsbehållare.

Fråga 5 - Sökanden skall motivera varför produkten anses vara ekvivalent när jämförelsen av partikelstorlek med andningsbehållare inte förmår påvisa ekvivalens i sammanföringen av hals + stadium 0 + stadium 1, sammanfört efter sökandens eget önskemål med det 20 % acceptansintervallet och sammanföringen av stadier 2 + 3, efter sökandens eget önskemål, med det 15 % acceptansintervallet, främst för att provstorleken i denna jämförelse inte har beräknats korrekt.

Efter en ytterligare begäran om kliniska studier av andningsbehållare bestämde sökanden sig för att utöka den tidigare inlämnade in vitro-ekvivalensstudien med användning av andningsbehållare, bl.a. 7 generiska satser och 10 referenssatser (jämfört med tidigare 2 och 3). Ekvivalensgränserna ställdes in på 80–125 %. För stadier med låg deponering av partiklar och relativt hög standardavvikelse är det särskilt kritiskt att nå ett konfidensintervall inom de definierade gränserna. Vid jämförelse av enstaka stadier avslöjades att de flesta värden ligger inom intervallet på $\pm 15\%$ (utom för stadium 0, 1 och filter) och efter sammanföring låg alla värden inom intervallet på $\pm 15\%$. Den fina partikeldosens kvot var 1,01 och motsvarande konfidensintervall var 0,97–1,04 varför uppgifterna tydligt visar att den förväntade effekten av andningsbehållaren är identisk för test- och referensprodukten. Sökanden bifogade också resultaten från en komparativ farmakokinetisk studie för utvärdering av systemisk säkerhet som visar på ekvivalens, och ansåg ekvivalensen för C_{max} värdena såsom dessa identifieras i den systemiska säkerhetsstudien stöder förutsägelsen av ekvivalent biotillgänglighet i lungorna och ekvivalent lungdeponering. CHMP noterade de kompletterande uppgifterna men ansåg likväl att sammanföringsmetoden maskerade skillnaderna mellan testprodukterna och att den använda andningsbehållaren dessutom minskade mängden större partiklar och ökade mängden fina partiklar. Även om CHMP godkände sökandens påstående om att den farmakokinetiska bioekvivalensstudien visade på ekvivalens utan andningsbehållare godkände CHMP inte antagandet att uppgifterna vid användning av en andningsbehållare skulle ge samma bevisning för ekvivalens och ansåg det därför absolut nödvändigt att genomföra en farmakokinetisk studie med en andningsbehållare.

Fråga 6 - Första delen av fråga 5 i frågelistan: "Sökanden skall diskutera produktens lagringsbeständighet, mot bakgrund av studier som visar att inverterade och liggande förvaring av anordningen är stabilast" har inte besvarats till fullo eftersom bara diskussioner om upprätt och liggande förvaring lämnats in, men inte om inverterad förvaring. Sökanden måste lägga fram denna diskussion.

Vad gäller lagringsbeständigheten kompletterade sökanden den redan inlämnade återfyllningsstudien med jämförande uppgifter från inverterad lagring och fann att samtliga undersökta avlossningar av den generiska produkten motsvarar den angivna tillförda dosen upp till en lagringsperiod av 7 dagar. Det önskade återflödet från suspensionen in i behållaren sker inte om burkarna förvaras inverterat eller

liggande men kan inträffa om inhalatorn förvaras upprätt. De övergripande resultaten visar tydligt att den generiska produkten inte är underlägsen referensprodukten och sökanden ansåg att båda produkterna är fullständigt utbytbara. Under utvecklingen av läkemedlet optimerade sökanden applikatorn genom att ändra anordningens utformning så att den kunde lagras i de två erforderade lagringspositioner som identifierats. Applikatorns funktion påverkas inte och därför förändras varken aerosolmolnet eller den aerodynamiska fördelningen av partikelstorlekar. Efter att CHMP godkänt förbättringen av anordningens utformning och instämt med sökandens svar, ansågs frågan avslutad.

Fråga 7 - För att göra den jämförande studien mellan referens- och testprodukter fullständig skall en jämförande återfyllningsstudie efter liggande förvaring (0°C) (första stadiet av burkens livslängd och delvis tömd burk) utföras för att bekräfta deras likvärdiga uppförande.

Sökanden tillhandahöll alltså initiala återfyllningsstudier av testprodukten som kompletterades med en återfyllningsstudie med referensprodukten, och CHMP ansåg att även om uppgifterna visar att inhalationsaerosolens läge påverkar den deponerade dosen kan denna effekt ses i både test- och referensprodukten. CHMP drog därför slutsatsen att produkterna bör anses vara utbytbara.

Sammanfattning av bedömningen av sökandens svar till listan över kvarstående problem

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att sökandens svar till listan över kvarstående problem gjorde det möjligt för kommittén att dra slutsatsen att, vad gäller säkerhetsaspekterna, test- och referensprodukten är lika när de används utan andningsbehållare. Ekvivalens mellan test- och referensprodukten har dock ännu inte fullständigt påvisats även om detta kan göras genom att lämna in en analys av uppgifterna från den pågående studien 2007-76-DOS-6. CHMP tog upp två kvarstående problem som sökanden skall diskutera vid en muntlig förklaring:

1. Sökanden skall ge bevis för in vivo-ekvivalens när produkterna används med sina andningsbehållare.
2. En jämförelse mellan referens- och testprodukten pulmonella deponering skall behandlas (studie 2007-76-DOS-6).

Sökanden svarade på de kvarstående problemen vid en muntlig förklaring som hölls vid CHMP:s novembermöte. Sökandens uppgifter från den pulmonella deponeringsstudien (studie 2007-76-DOS-6) lades fram och tolkades, och dessa nya in vitro-uppgifter (utan andningsbehållare i normal och fuktig miljö och med andningsbehållare i normal miljö) tyder på en liknande fördelning av partikelstorlekar mellan test- och referensprodukten. Den farmakokinetiska bioekvivalensstudien bekräftade dessutom att båda produkterna innehar samma systemiska säkerhetsprofil eftersom bioekvivalens har påvisats i systemiska nivåer (AUC och C_{max}). Dessutom visade studien indirekt samma deponering i lungorna med en tendens mot djupare lungdeponering baserat på en högre kvot i C_{max} och kortare T_{max}. Enligt CHMP förväntas inte denna minimala skillnad vara kliniskt signifikant och en farmakodynamisk studie verkar inte behövas.

SKÅL TILL POSITIVT YTTRANDE

CHMP ansåg att utifrån den samlade mängden inlämnade uppgifter, inklusive uppgifter från den pulmonella deponeringsstudien (studie 2007-76-DOS-6), kunde en liknande fördelning av partikelstorlekar påvisas mellan test- och referensprodukten. De farmakokinetiska bioekvivalensuppgifterna bekräftade dessutom att Sabumalin och referensprodukten har samma systemiska säkerhetsprofil eftersom bioekvivalens har påvisats i systemiska nivåer (AUC och Cmax), vid användning med eller utan andningsbehållare. Sammanfattningsvis fastställdes inte längre någon potentiell allvarlig folkhälsorisk varför CHMP drog slutsatsen att produkterna är bioekvivalenta och att nytta/risk-kvoten är positiv.

CHMP förordar beviljande av det godkännande för försäljning för vilket den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutgiltiga versioner som uppnåtts under samordningsgruppens förfarande såsom fastställs i bilaga III för Sabumalin och synonymer (se bilaga I) av följande skäl:

- CHMP ansåg att en liknande fördelning av partikelstorlekar påvisades mellan test- och referensprodukten.
- CHMP ansåg att Sabumalin och referensprodukten har samma systemiska säkerhetsprofil, såsom påvisas av bioekvivalens på systemiska nivåer (AUC och Cmax).
- CHMP drog slutsatsen att produkterna är bioekvivalenta och att nytta/risk-kvoten är positiv.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.