



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Reviflut Axahaler
125 mikrogramm és 250 mikrogramm
inhalációs por kemény kapszulában
(flutikazon-propionát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Sager Pharma Kft.

Kelt: 2013. augusztus 7.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	14
IV.2.2 Farmakokinetikai vizsgálatok	15
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	19
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	19
V.2 Alkalmazási előírás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Reviflut Axahaler 125 mikrogramm és 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Sager Pharma Kft., Budapest.

A készítmények hatóanyaga a flutikazon-propionát, amely a mellékvesekéreg által rendszeresen termelt szteroid anyaghoz hasonló szerkezetű. Belégzés (inhalálás) esetén a megfelelő hatás kiváltásához nagyon csekély mennyiségű szteroidra van szükség, mert ebben az esetben a hatóanyag közvetlenül a tüdőbe kerül. A Reviflut Axahaler csökkenti a hörgők falának duzzanatát és érzékenységet, melyet a tüdőben kialakult gyulladás okoz. Az asztmás rohamok megelőzésében segít olyan felnőtt és 16 éven felüli betegeknél, akiknek rendszeres, naponta végzett kezelésre van szükségük. Azonban ez a gyógyszer nem hörgőtágító! A Reviflut Axahaler nem segít a hirtelen kialakuló asztmás rohamok kezelésében.

Egy adag 125 mikrogramm, vagy 250 mikrogramm flutikazon-propionátot tartalmaz kemény kapszulánként. Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, vízmentes laktóz, hipromellóz (kapszulahéj).

A kapszulák tartalma fehér színű, szabadon folyó por, külsejük: a 125 mikrogrammos hatáserősség szintelen, átlátszó, kemény kapszula, míg a 250 mikrogrammos hatáserősség szintelen, átlátszó, de fekete jelölőgyűrűvel ellátott kemény kapszula.

A kapszulák műanyag/alumínium buborékcsoomagolásban vagy nedvességmegkötő (szilikagél) betétrel ellátott gyermekbiztos műanyag csavaros kupakkal lezárt fehér színű műanyag tartályban kerülnek forgalomba. A dobozban 1 db Axahaler belégző készülék (inhalátor) is található.

A belégző készülék egyadagos, belégzésre aktiválódó műanyag porinhalátor kapszulákhoz. Az inhalátor világoskék védőkupakból, szűrőt tartalmazó fehér szájfeltétből és világoskék talpú fehér készüléktestből áll. A készüléktest tartalmazza a perforáló rendszert, mely két oldalon egy-egy piros gombból és a hozzá kapcsolódó tűkből áll.

A Reviflut Axahaler belégzése kizárólag a csomagolásban található belégző készülék segítségével történhet. Ezt az eszközt kifejezetten a Reviflut kapszulákkal való alkalmazásra fejlesztették ki!

Tudnivalók a Reviflut Axahaler alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Reviflut Axahaler-t, aki allergiás a flutikazon-propionátra vagy – ritka esetben – a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére, valamint az, aki tejcukor-érzékeny.

További figyelmeztetések és óvintézkedések

A Reviflut Axahaler fokozott elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegnél,

- aki más szteroidot kap tablettában, inhalációban vagy injekcióban,
- akit tbc (tuberkulózis) miatt kezelnek vagy kezelték már korábban,
- aki Ön cukorbeteg vagy korábban cukorbeteg volt.

A Reviflut Axahaler nem az asztma heveny tüneteinek enyhítésére szolgál, hanem rendszeres, tartós kezelésre.

Ha a kezelés alatt álló beteg úgy érzi, hogy a Reviflut Axahaler hatásossága csökken vagy hatása nem tart olyan hosszan, mint régebben, értesítse orvosát amilyen gyorsan csak lehet. Elképzelhető, hogy változtatni kell gyógyszer adagolásán.

Átállás más inhalációs készítményről a Reviflut Axahaler-re

A Reviflut Axahaler az ismert flutikazon-propionát inhalációs készítményekhez képest egy új gyógyszerforma (inhalációs por kemény kapszulában), melynek szerves tartozéka a speciálisan erre a gyógyszerre kifejlesztett belégző készülék, az Axahaler.

A belégző készülék eltérő működési elvéből és az eltérő szemcseméretből adódóan a Reviflut Axahaler biológiai hasznosulása kétszerese a flutikazont tartalmazó más inhalációs készítményeknek, ezért az ugyanazon hatóanyagú és hatáserősségű inhalációs készítmények megszokott adagjaihoz képest fele adagokban kell alkalmazni azonos javallat esetén.

Akinek kezelőorvosa a Reviflut Axahaler-t egy korábban használt, más inhalációs készítmény helyett rendeli, fontos, hogy pontosan kövesse az orvosa által előírt adagolást!

Egyéb gyógyszerek és a Reviflut Axahaler

Akinek orvosa ezt a készítményt rendeli, feltétlenül tájékoztassa az orvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb szerekről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és az étrend-kiegészítőket is. Különösen fontos ez az alábbi gyógyszerek esetében:

- a vírusellenes gyógyszerek proteázgátlónak nevezett csoportja (pl. ritonavir),
- gombás fertőzések kezelésére szedett gyógyszerek (pl. ketokonazol).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Reviflut Axahaler rendelésekor feltétlenül tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: nem valószínű, hogy a Reviflut Axahaler befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Reviflut Axahaler tejcukrot (laktóz) tartalmaz!

A gyógyszer kapszulánként kb. 25 mg laktózt tartalmaz. A gyógyszerben lévő laktóz mennyisége általában nem okoz problémát tejcukor-érzékenység esetében.

Hogyan kell alkalmazni a Reviflut Axahaler-t?

A Reviflut Axahaler belégzése kizárólag a csomagolásban található belégző készülék segítségével történhet. Ezt az eszközt kifejezetten a Reviflut kapszulákkal való alkalmazásra fejlesztették ki.

Ne nyelje le a kapszulát! A kapszulában lévő por kizárólag belégzésre (inhalálásra) szolgál.

A Reviflut Axahaler kizárólag orvosi rendelvényre, az orvos utasítása szerint alkalmazható. Az adagolás egyéni és az asztma súlyosságától függ, ezért adagolását és annak időtartamát az orvos határozza meg. Ne lépje túl az ajánlott adagot! Különösen fontos, hogy a korábban alkalmazott inhalációs készítményről történő átállás esetén betartsa az előírt adagolást.

A Reviflut Axahaler 125 és 250 mikrogramm inhalációs por *ajánlott* adagja: alkalmanként egy vagy két kapszula tartalmának belégzése naponta legfeljebb négyszer.

A gyógyszer teljes hatása csak több napos kezelés után alakul ki. Ha a tünetek egy hét után sem enyhülnek, keresse fel ismét kezelőorvosát.

Hirtelen fellépő, asztmás roham esetén nem használható ez a gyógyszer, mert nem fog segíteni! Erre egy másik, gyorsan ható inhalációs gyógyszer való, amit nem szabad a Reviflut Axahaler-el összetéveszteni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: kezelésre csak felnőtteknek és 16 éven felüli serdülőknél javallott!

A belégző készülék (inhalátor) használata a betegtájékoztatóban található.

Aki az előírtnál több Reviflut Axahaler-t alkalmazott, forduljon orvosához amilyen hamar csak lehet! *Aki elfelejtette alkalmazni Reviflut Axahaler-t,* ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha egy adagot véletlenül kihagyott, a következőt alkalmazza a szokásos időpontban.

Ne hagyja abba a terápiát, akkor sem, ha jobban érzi magát, hacsak az orvos azt nem mondja!

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Reviflut Axahaler is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki a következő tüneteket észleli a Reviflut Axahaler alkalmazását követően, hagyja abba a használatát és azonnal forduljon orvoshoz:

- hirtelen fellépő, ziháló, sípoló légzés és mellkasi fájdalom vagy szorító érzés;
- a szemhéj, az arc vagy az ajkak megduzzadása;
- bőrkiütés, „csalánkiütés” bárhol a testen.

Aki úgy érzi, hogy gyakrabban lép fel légszomj, ziháló, sípoló légzés, mint egyébként, vagy a gyorsan ható inhalációs készítményt a szokásosnál többször kell alkalmaznia, forduljon kezelőorvosához.

További mellékhatások:

- nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érint):
 - száj- és torok-kandidiázis (gombás fertőzés). Ennek megelőzése érdekében az egyes adagok belégzése után azonnal öblítse ki a száját vízzel, majd köpje ki. Orvosát feltétlenül tájékoztassa ezekről a tünetekről, de a kezelést nem kell abbahagynia;
- gyakori (100-ból 1-10 beteget érint):
 - rekedtség. Ennek megelőzésére szintén ki kell öblítenie a száját közvetlenül a gyógyszer belégzése után;
- nem gyakori (1 000-ből 1-10 beteget érint):
 - bőrreakciók;
- nagyon ritka (10 000-ből kevesebb mint 1 beteget érint):
 - angioödéma (a fej, nyak, nyelv vizenyőjével járó reakció),
 - légúti tünetek: nehézlégzés, és/vagy hörgőgörcs. Ha hörgőgörcs alakul ki azonnali nehezített légzéssel, gyorsan ható inhalációs hörgőtágítót kell alkalmazni és a Reviflut Axahaler-t ne használja tovább! Forduljon ilyenkor azonnal orvoshoz,
 - túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciók,
 - a csonttömeg csökkenése,
 - szemészeti problémák,
 - kerek arc,
 - a vércukorszint emelkedése,
 - még növekedésben lévőknél lassúbb növekedés,
 - szorongás, alvászavarok, magatartás-változások, mint pl. a hiperaktivitás, vagy ingerlékenység,
 - magas káliumszint a vérben;
- gyakorisága nem ismert, de előfordulhat:
 - depresszió vagy agresszió.

Hogyan kell a Reviflut Axahaler-t tárolni?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket, de a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Raviflut Axahaler 125 mikrogramm és 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. március 14-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Reviflut Axahaler 125 és 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában gyógyszerkészítmények forgalomba hozatalát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Sager Pharma Kft., Budapest

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (7) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, úgynevezett hibrid beadvány) került kiadásra. Ez azt jelenti, hogy a beadvány ugyan hivatkozik már forgalomba hozatalra engedélyezett referens gyógyszerre, de azzal a bioegyenértékűség – a vonatkozó útmutatók szerint – nem bizonyítható.

A referens gyógyszer a Flixotide Diskus 250 és 500 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (GlaxoSmithKline) volt.

A kérelem jogalapja egyrészt azért hibrid, mert a kérelmezett és a referens készítmény esetében más az adagoló eszköz, s a hatóanyag szemcsemérete is eltérő. Míg a referens készítmény (Flixotide Diskus) adagoló eszköze a „Diskus” (egy műanyag inhaláló készülék, ami 60 gyógyszeradagot tartalmaz fóliaszalagban, rekeszekben), addig a kérelmezett készítmény előretöltött kapszula, melyet a beteg maga tesz a belégzőkészülékbe („Axahaler”), majd a készülék tú segítségével a kapszulát kiszúrja, és így lélegezhető be a kívánt dózis. Így nagyobb (nagyságrendileg kétszeres) biohasznosulás érhető el.

A másik ok a hibrid beadványra, hogy ugyan végeztek a referens és a kérelmezett készítmények megfelelő hatáserelességeivel összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatot, a bioegyenértékűségi kritérium egy kis eltérés miatt nem teljesült. Ezért – az idézett rendelet 7. § (7) bekezdésnek megfelelően – a kérelmező irodalmi adatokon kívül elvégzett egy klinikai terápiás vizsgálatot is közepesen súlyos krónikus asthmás betegeken.

A készítmény hatóanyaga a flutikazon (propionát formájában).

A készítmény terápiás javallata: enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos asthma profilaktikus kezelése felnőtteknek és 16 éven felüli serdülőknek.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Reviflut Axahaler 125 mikrogramm és 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában nevű gyógyszerkészítmények flutikazon-propionátot tartalmaznak hatóanyagként.

A beadvány jogalapja: nemzeti, hibrid. A kérelmező referens gyógyszerre hivatkozik, azzal összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatot végzett, ezen kívül klinikai terápiás vizsgálat eredményét is benyújtotta. A hivatkozott készítmény az 1997-ban nemzeti eljárás során engedélyezett Flixotide Diskus[®] 250 µg és 500 µg (GSK) készítmény volt.

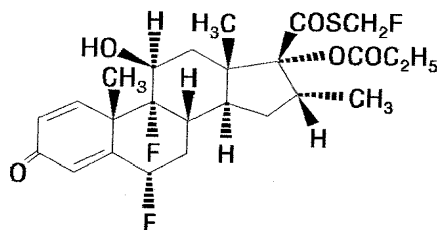
II.2 Hatóanyag

A flutikazon-propionát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): fluticasone propionate

Kémiai név: [6α,9-difluor-17-[[[(fluormetil)sulfanyl]karbonil]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrostza-1,4-dién-17α-il]-propanoát

Szerkezet:



A flutikazon-propionát fehér vagy csaknem fehér por, vízben nem, etanolban nagyon kis mértékben oldódik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz az újvizsgálati idő vonatkozásában.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesí-

tőkéességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referencia készítményhez alapvetően hasonló, de fele akkora dózis bevitelét igénylő készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: flutikazonpropionát, vízmentes laktóz, laktóz-monohidrát, hipromellóz.

A termék külleme: kemény hipromellóz kapszulába töltött fehér színű, szabadon folyó por.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

Csomagolás: OPA/PVC/Alumínium buboréksomagolás vagy nedvességmegkötő (szilikagél) betéttel ellátott polipropilén csavaros kupakkal lezárt HDPE tartály

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt. A készítmény nem igényel különleges tárolást. A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Reviflut Axahaler 125 µg és 250 µg inhalációs por kemény kapszulában nevű készítmények minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

Hivatkozó, hibrid beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése, amennyiben a referencia-készítménytől való eltérés nem olyan jellegű, mely toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok elvégzését igényelné. Jelen esetben a referencia készítményétől eltérő adagolóeszköz alkalmazása nem teszi szükségessé új nem-klinikai vizsgálatok elvégzését.

A flutikazon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése által előírt követelményeknek.

A nem-klinikai áttekintés bibliográfiai hivatkozásai (45 szakirodalmi közlemény) 1986-tól 2004-ig terjedő időszakot fogják át.

III.2 Farmakológia

Az inhalációs flutikazon-propionát az ajánlott dózisokban hatásos glükokortikoid gyulladáscsökkentő a tüdőben, amely alacsonyabb incidenciájú és súlyosságú mellékhatásokkal rendelkezik, mint amit a szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidoknál figyeltek meg.

III.3 Farmakokinetika

Állatkísérletekben a flutikazon-propionát biohasznosulása lokális (és *per os*) adagolás után igen alacsony, mivel kismértékben szívódik fel a gyomor-béltraktusból, továbbá jelentős a first-pass metabolizmusa.

III.4 Toxikológia

A flutikazon-propionát toxicitási vizsgálataiban csak az erős hatású szteroidokra általában jellemző hatásokat észlelték és csak a terápiás adagokat meghaladó dózisok esetén. Nem találtak újabb hatásokat ismételt adagolású toxicitási, illetve reprodukciós és teratológiai vizsgálatokban sem.

A flutikazon-propionát sem *in vitro*, sem *in vivo* nem mutatott mutagén aktivitást és nem volt rákkeltő hatása rágszálókban. Állatokon modellvizsgálatokban nincs irritáló vagy szenzitiváló hatása.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázat becslést, amely megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, hibrid beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése, amennyiben a referencia-készítménytől való eltérés nem olyan jellegű, mely toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok elvégzését igényelné. A benyújtott irodalmi összefoglalók így a flutikazon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Reviflut Axahaler készítmény forgalomba hozatali engedély iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Hivatkozó, hibrid beadvány esetében annak igazolására, hogy a referencia-készítmény hatékonysági és biztonságossági adatai relevánsak a beadványban szereplő készítményre nézve, a kérelmezőnek áthidaló klinikai vizsgálatokat kell végeznie, amennyiben valamely tulajdonságot tekintve olyan mértékben eltér a referencia-készítménytől, mely igényli ilyen vizsgálatok elvégzését.

A Reviflut Axahaler esetén a referencia-készítménytől való eltérést elsősorban az eltérő adagolóeszköz és a hatóanyag eltérő szemcsemérete adja, melynek segítségével a tüdőben a hatóanyag-depozíciója megnő. Ennek megfelelően a kérelmező a klinikai áttekintésben egyrészt bibliográfiai hivatkozásokat vonultatott fel (148 szakirodalmi közlemény 1993-tól 2005-ig terjedő időszakot átfedve), másrészt három klinikai vizsgálatot is elvégzett:

- két farmakokinetikai-vizsgálatot egészséges önkénteseken,
- hatékonyság/biztonságosság vizsgálatára pedig egy III. fázisú vizsgálatot közepesen súlyos krónikus asthmás betegeken.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A flutikazon-propionát szisztémás abszolút biohasznosulása az inhalált adag 12-40%-a között mozog, az alkalmazott belégzőeszköztől és a szemcsemérettől függően. Szisztémásan elsősorban a tüdőből szívódik fel, kezdetben gyorsan, majd egyre lassulva. Az inhalált adag maradékát a beteg lenyeli, de ez csak minimálisan növeli a szisztémás expozíciót alacsony vízdékonysága és pre-szisztémás metabolizmusa miatt, mely 1%-nál is alacsonyabb orális biohasznosulást eredményez.

A szisztémás expozíció lineárisan nő a belélegzett adaggal.

A flutikazon a plazmafehérjékhez közepesen erősen kötődik (91%). A flutikazon nagyon gyorsan kiürül a szisztémás keringésből, elsősorban a CYP 3A4 izoenzimen történő inaktív karboxilsavvá történő metabolizmusa révén.

A Reviflut Axahaler 125 és 250 mikrogramm flutikazon-propionát száraz por inhalálására alkalmas formula, melyből a hatóanyag az egyéb inhalációs flutikazon formákhoz viszonyítva nagyobb arányban jut el a tüdőbe a készítmény alkalmazásához kifejlesztett belégzőkészülék eltérő működésének és az eltérő szemcseméretnek köszönhetően. Az összehasonlító klinikai (farmakokinetikai) vizsgálatok szerint a Reviflut Axahaler 125 és 250 mikrogramm adagolása utáni csúcspozíció és a plazmakoncentráció alatti terület megközelítőleg azonos a más típusú inhalációs eszközzel bejuttatott 250 mikrogramm, illetve 500 mikrogramm flutikazon-propionát adagok alkalmazása után mért értékkel.

IV.2.2 Farmakokinetikai vizsgálatok

A készítményekkel két összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatot végeztek.

A hatóanyagot a plazmában validált HPLC/MS/MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_{0-12h} , C_{max} , C_{min} ;
- másodlagos paraméterek: t_{max}

A t_{max} kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott farmakokinetikai paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény (teszt, T) és az originális készítmény (referens, R) kinetikai paramétereinek átlagarányát, valamint azok 90%-os konfidencia intervallumát (CI). A bioegyenértékűség akkor tekinthető igazoltnak, ha AUC_{0-12h} , C_{max} és C_{min} konfidencia-intervallumai a kiindulási skálán a 80,00-125,00% intervallumba estek.

Az első vizsgálat leírása

Három-periódusú keresztezett vizsgálatban 24 egészséges önkéntesen hasonlították össze a flutikazon kinetikáját egyszeri adagolás után.

Az alábbi készítményeket hasonlították össze:

- Fluticasone DPI Capsules delivered by the Miat Monodose Inhaler® (SMB/GALEPHAR), valamint a 125 µg fluticasone propionate, amely megfelel a Reviflut Axahaler 125 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítménynek;
- Fluticasone DPI Capsules delivered by the Miat Monodose Inhaler® (SMB/GALEPHAR), 250 µg fluticasone propionate, amely megfelel a Reviflut Axahaler 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítménynek;
- Flixotide ® Diskus (GSK) 250 és 500 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por, amely a referens készítmény.

A mintavételi időpontok és a kimosási idő megfelelőek voltak.

A két hatáserősségű tesztkészítmény farmakokinetikai adatait a következő oldalon látható táblázat mutatja.

A két, 125 µg-os és a 250 µg-os tesztkészítmény farmakokinetikai adatainak összehasonlítása

Paraméterek (mértékegység)	FLIXOTIDE 250 µg (átlag ± st. dev.)	Fluticasone 125 µg (átlag ± st. dev.)	90% CI
AUC _∞ (ng.x h/ml)	1.024 ± 0.991	0.861 ± 0.489	83-145
AUC _t (ng.x h/ml)	0.6301 ± 0.6365	0.598 ± 0.319	87-164
C _{max} (ng/ml)	0.0077 ± 0.03	0.105 ± 0.033	116-162
T _{max} (h)	2.003 ± 1.555	1.246 ± 1.046	—
t _{1/2} (h)	8.051 ± 6.87	7.26 ± 8.227	73-117
MRT (h)	12.472 ± 9.706	11.090 ± 12.094	68-108

A következő táblázat azt mutatja, hogy dózis-normalizálás után a 250 µg és a 125 µg-ot tartalmazó készítmények kinetikai görbéi csak közel hasonlóak (dózisnormalizált AUC és C_{max} arányok: 125 µg/250 µg):

	90 % CI
AUC _∞ /dose (ng x h/ml)	89-147
AUC _t /dose (ng x h/ml)	88-137
C _{max} /dose (ng/ml)	107-149

A második vizsgálat leírása

Teszt készítmény: Fluticasone DPI Capsules (Laboratoires SMB SA) 250 µg fluticasone propionate (amely a Reviflut Axahaler 250 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítménynek felel meg)

Referens készítmény: Flixotide ® Diskus (GSK) 250 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por

Szabványos 2x2 keresztezett vizsgálat fenntartó adagolás mellett 24 egészséges önkéntes bevonásával. Kezelés naponta kétszer történt a teszt- és a referens-készítményekkel.

Az eredményeket a következő táblázat mutatja be.

Paraméterek (mértékegység)	FLIXOTIDE® 500 µg	Fluticasone DPI 250µg	90% CI
AUC _{12h} (ng.h/ml)	1.473 ± 0.589	1.367 ± 0.621	82-104
C _{max} (ng /ml)	0.216 ± 0.093	0.247 ± 0.103	103-126
t _{max} (h)	1.760 ± 1.295	1.014 ± 0.782	—
C _{min} (ng /ml)	0.033 ± 0.021	0.029 ± 0.016	65-110
Fluktuáció %	394.52 ± 163.28	638.31 ± 218.49	148-182

A két vizsgálat eredménye az alábbiakban foglalható össze:

- egyszeri adagolás esetén a Flixotide® Diskus (GSK) 250 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por és a Reviflut Axahaler 125 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában kinetikája nem tekinthető azonosnak: AUC esetén 23%, C_{max} esetén 40% az eltérés;
- a hatóanyag a Reviflut Axahaler 125 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában esetén gyorsabban szívódik fel, mint a Reviflut Axahaler 250 mikrogramm adagolt inhalációs por készítményből, de a teljes expozíció mértéke proporcionális a dózissal;
- a referens Flixotide® Diskus (GSK) 500 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por és a Reviflut 250 µg készítmények farmakokinetikai paramétereinek bioegyenértékűségét fenntartó adagolás során sem sikerült igazolni. Összességében megállapítható, hogy felszívódott mennyiségek a Reviflut Axahaler 125 és 250 µg mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítményekből csak közelítőleg egyeznek meg a referensnek tekinthető Flixotide® Diskus (GSK) 250 és 500 mikrogramm/adag adagolt inhalációs por megfelelő értékeivel, ugyanakkor felszívódás sebessége egyértelműen nagyobb.

IV.3 Farmakodinámia

Az irodalomból ismert, hogy az inhalációs flutikazon-propionát az ajánlott dózisokban erős glükokortikoid gyulladáscsökkentő, hatást fejt ki a tüdőben és így csökkenti az asztmás tüneteket és az exacerbációk gyakoriságát.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kérelmező a hatásosság vizsgálatára elvégzett egy III. fázisú vizsgálatot közepesen súlyos krónikus asztmás betegeken.

A vizsgálat tervezése a CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 útmutatónak megfelelt.

Randomizált, 12 hetes parallel elrendezésű vizsgálat a terápiás hatásosság és biztonságosság meghatározására a 125 mikrogramm hatáserősségű, naponta kétszer adott tesztkészítmény, a 250 mikrogramm hatáserősségű, naponta kétszer adott tesztkészítmény, és a naponta szintén kétszer adott referens készítmény (Flixotide Diskus 500 mikrogramm) összehasonlításában közepesen súlyos asztmás betegeken. 376 beteget vontak be, és 356 beteg kezelésének eredményét értékelték.

A vizsgálat

- elsődleges vizsgálati paramétere a reggel mért PEF (mPEF) változása volt a 0. héttől a 12. hétig nézve,
- másodlagos vizsgálati paraméterei az este mért PEF és FEV1 változása a 0. héttől a 12. hétig nézve; asthma-tünetek vizsgálata (total asthma symptom score, TASS), az alvás minőségének vizsgálata és az akut asztmás tünetek csillapítására alkalmazott bronchodilatátoros kezelések száma.

Az mPEF és FEV1 vizsgálatának eredménye szerint nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a három kezelt csoport között.

Az asthma-tüneteket tekintve mindegyik kezelési csoport szignifikáns hatékonyságot mutatott ($p < 0,05$) az alapértékekhez képest a 12. hétre.

A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer hatása – fele akkora dózisban adagolva – terápiásan egyenértékű a referens gyógyszerével.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az elvégzett klinikai vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett.

A tesztkészítmény mellékhatás-profilja összevethető volt a referensével, nem merült fel olyan biztonságossági aggály, mely az engedélyeztetést ebből a szempontból megakadályozná.

A vizsgálat bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer fele dózisa egyenértékű a referencia-gyógyszerrel, így klinikai biztonságosságuk - az adagolási különbséget figyelembe véve - is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A Reviflut Axahaler-készítmények esetében a klinikai egyenértékűséget a farmakokinetikai vizsgálatokon túl terápiás ekvivalencia vizsgálatban is ellenőrizték.

A betegek kezelésekor különös figyelemmel kell arra lenni, hogy a teszt- és referens-készítményt eltérő hatáserősségekben vizsgálták, tehát két hatáserősség-pár, a 125 µg teszt – 250 µg referens, illetve 250 µg teszt - 500 µg referens párok léteznek. Ezért tehát a Reviflut Axahalert ugyanazon hatóanyagú és hatáserősségű inhalációs készítmények megszokott adagjaihoz képest fele adagokban kell alkalmazni azonos javallat esetén.

A Reviflut Axahaler készítményekre történő átállítás során a készítmény jóváhagyott adagolását ezért körültekintően kell figyelembe venni.

Tekintettel az eltérő eszközhasználatra, a referens Flixotide Diskus készítményekkel gyógy-szertárban nem helyettesíthetőek a Reviflut Axahaler készítmények.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

A beadvány a flutikazon-propionát inhalációs készítménye. A kért terápiás javallat: enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos asthma profilaktikus kezelése felnőtteknek és 16 éven felüli serdülőknek.

A kérelem egyrészt irodalmi összefoglalókat tartalmazott, másrészt korábban engedélyezett referens készítményre: Flixotide Diskus 250 és 500 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában (GlaxoSmithKline) hivatkozott.

A kérelmezett és a referens készítmény adagoló eszköze és a por alakú hatóanyag szemcsemérete jelentősen különbözik, a kérelmező vizsgálatai szerint a Reviflut Axahalerből ugyanolyan terápiás hatás eléréshez mintegy fele akkora adagra van szükség, mint a referens készítményből. Erre vonatkozóan összehasonlító biohasznosulási vizsgálatokat is végzett, azonban – kismértékű eltérés miatt – a nevezett adagolásban a bioegyenértékűség követelményei nem teljesültek. A kérelmező ekkor klinikai terápiás vizsgálatot végzett közepesen súlyos krónikus asthmás betegeken. Ez igazolta, hogy a kérelmezett gyógyszer hatása – fele akkora dózisban adagolva – terápiásan egyenértékű a referens gyógyszerével.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által benyújtott farmakovigilancia-rendszer leírása megfelel a követelményeknek. Folyamatosan rendelkezésre áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás — akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező által benyújtott kockázatkezelési terv megfelelő. A kockázatot elsősorban a hasonló készítményekétől eltérő adagolás és más készítményről való átállítás jelenti. Rutin kockázatkezelő tevékenységek szerepelnek a benyújtott kísérőiratokban, ezen kívül kiegészítő kockázatkezelési tevékenységként egészségügyi szakembereknek szóló nyomtatott anyagok szerepelnek.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

Hat hónapos PSUR ciklus szükséges, első ízben fél évvel az engedélyezést követően kell benyújtani. Az első két évet követően újabb 2 éven át évente, majd 3 évente.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: